

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N°
819

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

B E R K M A N Max

Interne des Hôpitaux de PARIS

Né le 21 Avril 1924, à VARSOVIE.

Présentée et soutenue publiquement le :

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES PRIMITIVES ET IDIOPATHIQUES

DU JEUNE ENFANT.

Etude d'ensemble à propos de onze observations.

=====

Président de thèse : Monsieur le Professeur Marcel LELONG.

Editions : A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

=====

Nom du Candidat : BERKMAN

Prénom : Max

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

BERKMAN, Max
Les Anémies hémolytiques
acquises primitives et idio-
pathiques du jeune enfant.
Etude d'ensemble à propos
de onze observations.
PARIS Dact. in 4° 152 pages
Thèse Med. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P.

2

BERKMAN, Max
Les Anémies Hémolytiques
acquises primitives et idio-
pathiques du jeune enfant.
Etude d'ensemble à propos
de onze observations.
PARIS Dact. in 4° 152 pages
Thèse Med. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P.

3

BERKMAN, Max
Les Anémies hémolytiques
acquises primitives et idio-
pathiques du jeune enfant.
Etude d'ensemble à propos
de onze observations.
PARIS Dact. in 4° 152 pages
Thèse Med. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P.

4

BERKMAN, Max
Les Anémie Hémolytiques
acquises primitives et idio-
pathiques du jeune enfant.
Etude d'ensemble à propos
de onze observations.
PARIS Dact. in 4° 152 pages
Thèse Med. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552424_0037

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
=====

Année 1956

N° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

B E R K M A N Max

Interne des Hôpitaux de PARIS

• Né le 21 Avril 1924, à VARSOVIE.

Présentée et soutenue publiquement le :

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES PRIMITIVES ET IDIOPATHIQUES

DU JEUNE ENFANT.

Etude d'ensemble à propos de onze observations.

=====

Président de thèse : Monsieur le Professeur Marcel LELONG.

Editions : A.G.E.M.P.



DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DE BET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSESEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Carcinologie	OEBERLING (C.)
Chimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
Cliniques Chirurgicales	{ Hôtel Dieu
	{ Broussais
	{ Salpêtrière
	{ Cochin.....
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	DEGGS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Cliniques des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques Médicales	{ Hôtel Dieu
	{ Bichat
	{ Cochin
	{ Broussais
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLÉRY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Cliniques Obstétricales	{ Tarnier
	{ Baudelocque
	{ Port-Royal
Clinique ophtalmologique	LANTUEJOUL (P.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	N...
Clinique physio-phatologique des problèmes alimentaires ..	LACOMME (M.)
Clinique Psychiatrique infantile	VELTER (E.)
	AUBIN (A.)
	RICHIET (C.)
	HEUYER

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail.....	DESCILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.P.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.) OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Melle P.) pr.s.ch., BUSSEY (F.), COUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch. , GAULTIER (M.) HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.), MORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophthalmologie	DESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (R.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (F.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.), VERNE (J.M.), N...., N...., N...., N...., N...., N...., N....
Pathologie expérimentale	N...., N....
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CASTATNE (P.) CONTE (H.), DOYART (A.), LAMOTTE (M.), LAROCHÉ (Cl.), MILLIEZ (P.), PEQUIGNOT (H.), PERRAULT (H.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURIAF (J.), N...., N...., N...., N...., N...., N...., N....
Pédiatrie	JOSEPH (R.), N...., N....
Pharmacologie	CHEVAL (J.), pr.s. ch. LEVY (Mlle J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) DJOURNO (A.), pr.S.ch. COUGEROT (L.)
Physique Médicale	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	N....
Psychiatrie	N....
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	N....
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.), CERMEA (P.)
Thérapeutique	N....
Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	ABELINE (A.), HUGUIER (J.), LÉGER (L.), PADOVANI (P.p, PATEL (J.), ROUX (M.); RUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	ERQUET (G.), N...., DECOURT (J.) DREYFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), HAGUENAU (H.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.), FAYER (M.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique	OFFRET (G.), RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Socrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Socrétaire	Mlle CHAINTRÉUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUAITRE (P.), LAURENT H. LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Marcel LAILONG

Professeur de Clinique de Puériculture,
Médecin de l'hôpital Saint Vincent de Paul,
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,
l'expression de ma profonde gratitude
et de mon respectueux attachement.



A mon Maître

Monsieur le Professeur Robert DEBRE

Grand-Officier de la Légion d'Honneur,
Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de Clinique Médicale des Enfants,
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

En témoignage de ma respectueuse
admiration et de ma profonde reconnais-
sance pour l'enseignement qu'il m'a
prodigué.



A mon Maître

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur de Pédiatrie Sociale,
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Qui, après m'avoir guidé avec sollicitude
durant toutes mes études médicales, m'a
inspiré le sujet de cette thèse,
l'expression de ma sincère gratitude
et de ma respectueuse affection.



A ceux qui m'ont aidé dans ce travail :

Au Docteur Jacques SALET

Médecin des Hôpitaux de Paris

Hommage respectueusement amical

Au Docteur Jean DAUSSET

Médecin assistant des Hôpitaux,
Chef de Laboratoire au Centre National de la
Transfusion Sanguine

Qui m'a fait profiter de sa grande
expérience et m'a prodigué ses précieux
conseils,
Qu'il veuille trouver ici l'expression
de ma vive reconnaissance.



A mes Maîtres dans les Hôpitaux

EXTERNAT :

Monsieur le Professeur H. BENARD
Monsieur le Docteur A. TZANCK (in mémoriam)
Monsieur le Professeur Agrégé G. MARCHAL
Monsieur le Docteur A. LAPORTE
Monsieur le Professeur R. DEBRE
Monsieur le Professeur Julien MARIE
Monsieur le Professeur M. LELONG

INTERNAT de la REGION DE PARIS :

Monsieur le Docteur B. JAMAIN

INTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS :

Monsieur le Professeur Agrégé G. MARCHAL
Monsieur le Docteur R.A. SCHWOB
Monsieur le Professeur R. DEBRE
Monsieur le Docteur A. LAPORTE
Monsieur le Professeur Julien MARIE
Monsieur le Professeur R. GARCIN
Monsieur le Docteur R. GALLY
Monsieur le Professeur M. LELONG
Monsieur le Professeur P. SOULIE



I N T R O D U C T I O N

Dans le vaste cadre des affections hémolytiques, les anémies hémolytiques acquises primitives et idiopathiques du jeune enfant méritent d'occuper une place importante.

Elles posent au médecin d'enfants d'angoissants problèmes de diagnostic et de thérapeutique d'urgence.

Elles posent à l'immuno-hématologiste de difficiles problèmes théoriques qui sont loin d'être résolus.

Les imperfections et les lacunes de ce travail ne sauraient être dissimulées. Toute unification comme toute dissociation des anémies hémolytiques du jeune enfant peut être considérée comme arbitraire aussi longtemps que la physiopathologie en restera mal connue. Mais, en l'occurrence, nous pouvons plus que nous ne savons, et l'avènement de la cortisone et de l'A.C.T.H. amène à envisager la thérapeutique de ces états sous un angle nouveau.

D'autre part, il semble intéressant de rechercher dans quelle mesure le jeune âge imprime à l'affection une physionomie et une évolution particulières. Survenant après l'époque des accidents d'iso-immunisation foeto-maternelle et avant celle des grandes crises de déglobulisation de la maladie de Minkowski-Chauffard, les anémies hémolytiques acquises primitives se rencontrent électivement chez le nourrisson et le jeune enfant, à un âge où les hémolyses d'origine toxique sont particulièrement fréquentes.

Une étude d'ensemble était tentante à une période de la vie où les processus hémolytiques tiennent une place aussi importante.

Ce travail a été effectué dans les services de nos Maîtres, les Professeurs Marcel LELONG et Julien MARIE. Il est basé sur l'étude de onze cas d'anémies hémolytiques acquises primitives observées chez des enfants âgés de 2 mois à 4 ans. Il est complété par l'analyse de 59 cas d'anémie hémolytique acquise du jeune enfant décrits dans la littérature de ces trente dernières années. Enfin, cinq observations sont rapportées à titre de diagnostic différentiel. Les quatre premières concernent des anémies hémolytiques toxiques dues à la phénylsémcabazide, et la dernière, un cas particulièrement trompeur de maladie hémolytique congénitale.

Nous remercions vivement le Professeur Jean BERNARD et le Docteur MARQUEZY qui ont bien voulu nous confier deux de leurs observations.

Nous exprimons toute notre reconnaissance au Docteur Jean DAUSSET, Chef de Laboratoire au Centre National de la Transfusion Sanguine dont les conseils nous ont été particulièrement précieux pour la rédaction de ce travail.



HISTORIQUE

=====

Née avec le siècle, la conception des ictères et des anémies hémolytiques a subi des fluctuations et des remaniements incessants au cours des cinquante dernières années.

1°/ PERIODE INITIALE D'INDIVIDUALISATION

C'est à l'école française du début de ce siècle que sont pratiquement dus tous les travaux qui ont abouti à l'individualisation des deux grands types d'ictère hémolytique : l'ictère hémolytique congénital et l'ictère hémolytique acquis.

Dans le cadre des ictères, une première scission s'imposait, en ictère par rétention d'une part, et ictère par destruction exagérée des hématies de l'autre. C'est à MINKOWSKI que revient le mérite d'avoir décrit en 1900 le premier cas "d'ictère chronique acholurique héréditaire associé à l'urobilinurie et à la splénomégalie.

Puis CHAUFFARD, en 1907, met en évidence la fragilité des globules rouges en milieu hypotonique dans l'ictère hémolytique congénital que MINKOWSKI venait ainsi d'isoler.

Pendant les années 1907-1909, tandis que se précisait la conception de l'ictère hémolytique de Minkowski-Chauffard, WIDAL, ABRAMI et BRULE publient une série d'observations sur un type d'ictère hémolytique apparaissant graduellement ou brutalement au cours d'affections diverses, mais pouvant également se manifester comme une affection primitive et autonome. Par opposition à l'ictère hémolytique congénital, ces auteurs mettent ainsi en évidence l'ictère hémolytique acquis, dont ils soulignent les caractères propres : l'absence de facteurs familiaux, une résistance globulaire aux solutions hypotoniques peu perturbée, l'existence d'une réticulocytose importante au cours des poussées, enfin la possibilité d'auto-agglutination des globules rouges.

Une variété un peu différente d'ictère hémolytique acquis sera isolée en 1908 et 1909 par CHAUFFARD, TROISIER et VINCENT : il s'agit d'ictères s'accompagnant de la présence d'hémolysines dans le sérum, et appelés par ces auteurs "ictères hémolysiniques".

Ces travaux étaient remarquables pour l'époque, et contenaient en puissance toutes les acquisitions modernes : on y retrouve déjà la distinction capitale en formes congénitales et formes acquises, et les bases de l'immunologie moderne.

Malheureusement, la guerre de 1914 interrompit ces recherches. Le discrédit fut jeté sur les ictères hémolytiques acquis dont le diagnostic fut de plus en plus souvent mis en doute. En même temps; le diagnostic d'ictère hémolytique congénital connut une faveur croissante, que renforcèrent les travaux de NAEGLI. Cet auteur utilisa en effet pour la première fois en 1919 le terme de "sphérocyte" pour une cellule qui lui semblait pathognomonique de l'ictère hémolytique congénital et qui était pour lui le résultat d'une érythropoïèse

médullaire anormale. Sous l'influence de NAEGELI, beaucoup d'auteurs considérèrent pendant longtemps l'ictère hémolytique type HAYEM-WIDAL comme une forme larvée d'ictère hémolytique congénital (GANSSLEN 1925, SCHRAMECK 1936).

2°/ REGAIN D'ACTUALITE DE LA NOTION D'ICTERE HEMOLYTIQUE ACQUIS :

Lorsqu'en 1925, LEDERER décrit une "forme d'anémie hémolytique aiguë probablement d'origine infectieuse", sa communication fut accueillie dans les pays anglo-saxons comme la description d'une maladie nouvelle. Sur des données purement cliniques, LEDERER décrivait une anémie hémolytique survenant d'une façon brutale chez des sujets jeunes, et guérissant d'une façon rapide et inespérée grâce à une ou deux transfusions. Aucune étude immunologique n'avait été pratiquée dans les six cas que LEDERER publia entre 1925 et 1930, ni dans les multiples observations qui furent ensuite rapportées de toutes parts.

Les travaux de l'école française du début du siècle paraissent avoir été totalement méconnus à cette époque. Aussi convient-il de rendre hommage aux travaux de DAMESHEK et SCHWARTZ qui eurent le mérite de rapprocher les observations de LEDERER et de BRILL de celles de VIDAL et de CHAUFFARD. DAMESHEK et SCHWARTZ reproduisent expérimentalement l'ictère hémolytique en injectant un sérum antiglobulaire à l'animal (1938). Ils se livrent ensuite à l'étude critique des 100 cas d'anémie hémolytique aiguë ou subaiguë publiés entre 1907 et 1940, et formulent les conclusions suivantes, qui restent toujours valables :

- il n'existe pas de limites nettes ni de distinctions formelles entre anémie hémolytique et ictère hémolytique.

- la sphérocytose et l'augmentation de la fragilité globulaire ne sont pas obligatoirement le résultat d'une production d'érythrocytes défectueux par une moëlle anormale. Ces phénomènes peuvent être dus à des facteurs humoraux venant fragiliser un globule rouge mûr, dont le sphérocyte représente une forme pré-hémolytique.

- enfin, sur la base d'observations personnelles, ces auteurs mettent l'accent sur les troubles humoraux et décèlent la présence d'isohémolysines sériques dans deux de leurs quatre cas.

3°/ PERIODE ACTUELLE :

Les conceptions pressenties par DAMESHEK et SCHWARTZ ont actuellement trouvé leur pleine confirmation et ont contribué à creuser le fossé entre l'ictère hémolytique congénital où le trouble initial est lié au globule rouge, et l'ictère hémolytique acquis (ou l'anémie hémolytique du même type) où le trouble initial est sérique, extrinsèque à l'hématie.

C'est la découverte du facteur Rhésus par LANDSTEINER et WIENER (1937), qui donnera un nouvel essor aux techniques immunologiques. En effet, la notion d'anticorps incomplets, ne pouvant être mis en évidence que par des procédés indirects sera à l'origine du test au sérum antiglobuline de Coombs, Mourant et Race (1945). Le test de Coombs de même que les techniques voisines - agglutination des hématies en milieu albumineux de Diamond et Denton, trypsinisation des hématies (Morton et Pickles), avaient été mis au point pour l'identification des anticorps anti-rhésus. Ces techniques furent rapidement appliquées à la mise en évidence d'anticorps non spécifiques par BOORMAN, DODD et LOUITT en Angleterre, NEBER et DAMESHEK aux Etats-Unis, DAUSSET et VIDAL en France.

L'étude des hémolysines, si rarement décelées dans les observations anciennes, bénéficiera de techniques plus sensibles grâce aux travaux de HAM (1939) et de DACIE (1947).

Une des plus importantes acquisitions récentes est la découverte par DAMESHEK et par GARDNER (1950) de l'heureuse action de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans le traitement de certaines formes d'anémies hémolytiques acquises, dont le pronostic et l'évolution s'en sont trouvés profondément transformés.

4°/ LE PROBLEME DES ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES DE L'ENFANT

Les observations d'anémies hémolytiques survenues au cours du jeune âge sont plus rares, plus difficiles à classer et à interpréter que celles de l'adulte.

Les observations de WIDAL et ABRAMI, CHAUFFARD et TROISIER concernaient des adultes. Les premières publications où sont mentionnés des enfants sont celles de LEDERER, qui entre 1925 et 1930 décrit trois cas d'anémie hémolytique chez des enfants âgés respectivement de 16 mois, 3 ans et 6 mois.

Il semble que, avant l'introduction de la ponction médullaire, de nombreux cas aient été méconnus et rangés dans le cadre de l'anémie pernicieuse, de la leucanémie de Von LEUBE ou de l'anémie pseudo-leucémique de Von JAKSCH-LUZET. Les observations se sont multipliées depuis 1945. La communication de Robert DEBRE à la Société de Pédiatrie (1949), les publications de ROSE et NABARRO, de MILLICHAP, de GASSER, peuvent être citées parmi les plus importantes. Deux observations d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps ont été publiées chez des nouveau-nés (Unger 1952, BAKX, 1953).

La plupart des observations concernent des formes aiguës. Les formes suraiguës avec hémoglobinurie rappellent de très près celles qui ont été rapportées en France vers 1940 par PAISSEAU, BRULE, HUBER, TIXIER, JANET, LAMY, CATHALA et Jean BERNARD. Les formes d'évolution chronique sont rares chez l'enfant. Les observations se sont toutefois multipliées depuis 1951, ces formes ayant vu leur pronostic transformé depuis l'utilisation de l'hormonothérapie.

Tandis que s'améliorait ainsi notre connaissance des anémies hémolytiques primitives, des observations de plus en plus nombreuses d'anémies hémolytiques secondaires à une cause toxique étaient rapportées au cours du jeune âge. Beaucoup de ces cas constituent un tribut payé à la thérapeutique et, après les anémies hémolytiques sulfamidées (HARWEY et JANEWAY 1937), on a vu apparaître des anémies dues à la phényl-sémi-carbazide (Robert DEBRE - Julien MARIE 1950) et au P.A.S.

En conclusion les anémies hémolytiques acquises primitives représentent chez le jeune enfant une "maladie d'avenir", qui mérite de bénéficier de multiples investigations hématologiques, virologiques et immunologiques.



ETUDE CLINIQUE

"C'est sur le terrain clinique que ces états, brutalement apparus, souvent dramatiques, trouvent leur actuelle unité" (Jean BERNARD).

Matériel utilisé

Nos observations comportent onze cas d'anémie hémolytique acquise, observés entre 1949 et 1955. La majorité de ces enfants (soit 7 sur 11) étaient âgés de 2 à 14 mois, au moment de la survenue des troubles, les 4 derniers étant âgés de 2 à 4 ans. Neuf de ces cas eurent une évolution aiguë, deux une évolution chronique. Aucun décès n'est à déplorer dans la présente série.

D'autre part, nous avons colligé les observations d'anémie hémolytique acquise idiopathique du jeune enfant publiées au cours de ces trente dernières années, relevant 59 cas décrits entre 1925 et 1955. La grande majorité (soit 50 cas), concernent des enfants âgés entre 7 semaines et 4 ans. 7 enfants sont âgés de 4 à 8 ans. Enfin, deux observations récentes concernent des nouveau-nés.

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

Anémie hémolytique primitive et anémie hémolytique secondaire :

Il est classique de faire chez l'adulte une distinction qui domine le pronostic, en anémies hémolytiques primitives où aucune cause ne peut être décelée, et anémies hémolytiques symptomatiques, secondaires à des maladies variées. Dans cette dernière alternative, il s'agit le plus souvent d'affections malignes du système hématopoïétique : leucémies lymphoïdes essentiellement, mais aussi lympho et réticulosarcomes, lymphogranulomatose maligne, voire quelques cancers viscéraux (PARAF et DAUSSET), ou certaines "maladies du collagène" (WIENER, DUBOIS). La proportion de ces anémies hémolytiques symptomatiques est chez l'adulte de l'ordre de 25 % du total des observations relatées (DAMESHEK 1950, DAUSSET et MALINVAUD 1954).

Par contre, chez l'enfant, et plus encore, chez l'enfant jeune, les anémies hémolytiques symptomatiques apparaissent comme exceptionnelles. L'anémie hémolytique est ici pratiquement toujours primitive et cette différence essentielle avec l'adulte mérite d'être soulignée. Sur 59 cas d'anémie hémolytique du jeune enfant, nous ne relevons qu'un seul cas d'anémie hémolytique symptomatique, rapporté par LEJEUNE. Dans cette observation, l'anémie qui se présentait pendant longtemps comme primitive, était en rapport avec un sarcome de la rate, soupçonné par la ponction splénique et authentifié par l'examen histologique de la pièce opératoire.

Fréquence des anémies hémolytiques primitives par rapport aux autres anémies sévères du jeune enfant :

La statistique de GIRAUD (1954), portant sur 100 cas d'anémie sévère du petit enfant relevés au cours des dix dernières années est intéressante. Chez des enfants âgés de 15 jours à 3 ans, atteints d'une anémie inférieure à 2.500.000 hématies, cet auteur note :

- 27 anémies en rapport plus ou moins direct avec une affection aiguë
- 16 hémopathies malignes (dont 13 leucoses).
- 17 anémies hémolytiques. Parmi celles-ci, 8 étaient des anémies hémolytiques génotypiques et 9 des anémies hémolytiques acquises. 4 de ces dernières étaient d'origine toxique, dues à l'ingestion de fèves, de cryogénine ou de P.A.S. Enfin, les 5 dernières anémies hémolytiques (soit 5 %) étaient des formes acquises idiopathiques, proportion qui n'est pas négligeable.

Les anémies hémolytiques sont pourtant considérées comme fort rares au cours du premier âge. En fait, leur fréquence semble actuellement s'accroître, et il ne s'agit peut-être pas seulement d'une augmentation apparente due à une meilleure connaissance de l'affection. Dans sa communication à la Société de Pédiatrie, R. DEBRE relevait en 1949, cinq cas d'anémie hémolytique aiguë curable rencontrés en 18 mois dans son Service chez des enfants âgés de 15 jours à 8 mois 1/2, alors que le diagnostic n'avait été porté que 4 fois au cours des 6 années précédentes.

Survenue de cas simultanés :

Quelques études font état de cas apparaissant à un court intervalle de temps chez des enfants d'une même localité, d'une même crèche, voire d'une même famille :

- SCHOO (1944), rapporte le cas de deux nourrissons, âgés respectivement de 5 mois et de 6 semaines, qui, séjournant dans la même crèche, furent atteints à 25 jours d'intervalle d'une anémie hémolytique d'allure similaire, rapidement curable.

- BOQUIEN (1939) rapporte l'observation de deux sœurs, âgées l'une de 3, l'autre de 16 ans, qui présentèrent à 9 jours d'intervalle une anémie hémolytique aiguë dans laquelle aucune cause toxique ne put être mise en évidence

- Mais l'observation la plus troublante est celle de ROSE et NABARRO (1953). Ces auteurs décrivent 4 cas d'anémie hémolytique aiguë, survenus à LEEDS en l'espace de 6 jours. Il s'agissait de 3 filles âgées de 6 mois, 3 ans et 8 ans, et d'un garçon de 8 ans. L'analogie de ces cas fut non seulement clinique (hémoglobininurie dans 3 cas, hypertrophie modérée de la rate), mais aussi immunologique, et un test de Coombs direct positif fut décelé dans 3 cas. Aucun de ces enfants ne fréquentait la même école, et aucun d'entre eux n'avait été en contact avec les autres.

Dans ces circonstances, il serait tentant d'invoquer un agent commun et de conclure à une étiologie infectieuse, vraisemblablement virale. En fait, cette hypothèse ne repose encore sur aucune base solide, et les enquêtes épidémiologiques et virologiques sont, jusqu'à présent, toujours restées négatives. Les observations précédentes méritent d'être groupées, en attendant qu'une explication satisfaisante puisse en être fournie.

Répartition saisonnière

MILLICHAP (1952), a dépouillé 60 observations de la littérature où la date d'installation des troubles avait été notée. Cet auteur n'est pas parvenu à mettre en évidence de variations saisonnières significatives dans la répartition des cas observés.

Dans notre série personnelle, il est frappant de constater que 7 cas sur 11 sont apparus au cours des trois mois d'hiver (décembre, janvier et Février). Aucune conclusion ne saurait en être tirée, sinon la coïncidence avec une période de l'année où les infections des voies respiratoires sont particulièrement fréquentes.

Répartition suivant le sexe

L'influence du sexe ne semble pas décisive et les conclusions des diverses statistiques sont divergentes. MILLICHAP, sur 32 enfants, note 23 garçons et 9 filles et cette prépondérance du sexe mâle a également été constatée par ATKINSON (1940) qui a dépouillé une centaine d'observations. Par contre, MERLI (1951), estime que cette prédominance n'est pas significative. En relevant 27 cas de la littérature et en les additionnant à nos 11 cas personnels, nous arrivons à une conclusion analogue, en enregistrant 21 cas chez des filles et 17 cas chez les garçons.

Au total, les données étiologiques qui précèdent n'ont qu'une valeur restreinte étant donné le nombre réduit de cas colligés, et l'on peut se demander si elles sont statistiquement valables. Par contre, une notion paraît solidement étayée sur de multiples documents : c'est la fréquence relative des anémies hémolytiques acquises au cours des premières années de la vie.

Répartition des anémies hémolytiques suivant l'âge

- Après avoir dépouillé 100 observations d'anémie hémolytique aiguë, MERLI arrive à la répartition suivante :

jusqu'à 1 an	11 cas	} soit 28 cas jusqu'à 4 ans
entre 1 et 4 ans	17 cas	
entre 5 et 12 ans	16 cas	
entre 13 et 31 ans	32 cas	
entre 31 et 60 ans	<u>24 cas</u>	
100 cas		

Ce tableau fait ressortir deux "pics", l'un au cours des premières années de la vie, l'autre entre 13 et 30 ans. L'anémie hémolytique aiguë est avant tout une maladie du nourrisson et une maladie de l'adulte jeune.

La plupart des auteurs arrivent à des conclusions analogues :

- KONRAD (1944) insiste lui aussi sur la fréquence des anémies hémolytiques au cours du jeune âge. Sur 63 cas relevés par l'auteur, 2/3 se situent dans l'enfance avec un maximum de fréquence (20 cas) entre 1 et 3 ans.

- MILLICHAP (1952), note que pour 100 cas d'anémie hémolytique aiguë publiés depuis 1940, 68 sont survenus chez des adultes et 32 chez des enfants, dont 14 cas chez des nourrissons de moins de un an.

- Nos constatations plaident dans le même sens. Sur environ 200 observations d'anémies hémolytiques publiées depuis 1925, nous relevons 52 cas survenus entre la naissance et l'âge de 4 ans. En y associant nos observations personnelles, nous obtenons un total de 63 cas, dont 35 (soit un peu plus de la moitié) prennent place au cours de la première année de la vie.

Conclusion

De cette étude étiologique deux faits méritent d'être retenus

- les anémies hémolytiques acquises sont en règle primitives et idiopathiques chez le jeune enfant,

- si l'on considère la courbe de fréquence des anémies hémolytiques selon l'âge, l'on constate que la première enfance, et en particulier la première année de la vie, constitue pour cette affection une période d'élection.

Les autres facteurs étiologiques (incidence du sexe, de la saison, épidémicité) apparaissent bien plus hypothétiques et ne sont pas solidement établis à l'heure actuelle.

SIGNES CLINIQUES

Prodromes :

Quelques prodromes, inconstants d'ailleurs, peuvent être observés :

- quelquefois, c'est un malaise, une asthénie, un manque d'entrain au jeu,

- ailleurs, c'est une fièvre modérée. Il est fréquent que cette élévation thermique coïncide avec une rhino-pharyngite, une trachéo-bronchite survenue au cours de la semaine qui précède le début de l'affection. L'épisode respiratoire, d'allure banale, à caractère saisonnier, se traduit par un peu de toux, un écoulement nasal, un catarrhe bronchique, voire un peu de dyspnée. Quelquefois, une otite purulente s'y trouve associée (observations de GREENTHAL, de GASSER 1951).

Dans l'observation n° 7; la malade âgée de 2 ans, était atteinte en même temps que sa soeur âgée de 4 ans d'une rhinopharyngite accompagnée de toux et d'une élévation thermique à 39°. Une semaine plus tard, une hémoglobinurie apparaissait chez la petite malade, dont la soeur était en voie de guérison.

La fréquence de ces épisodes respiratoires au cours de la phase prodromique n'a pas manqué de frapper certains observateurs (BRENNER, 1939, KONRAD 1944, DENYS et VAN DER BROUCKE 1947).

Des troubles analogues ont été constatés dans 5 de nos observations; nous les trouvons signalés dans 15 observations de la littérature sur 57 cas relatés chez de jeunes enfants. Malgré la banalité de telles manifestations, il est difficile d'admettre qu'il s'est toujours agi d'une simple coïncidence.

- Chez le nourrisson, des signes digestifs peuvent dominer la scène pendant quelques jours : anorexie, refus des biberons, vomissements (obs. n° 2 et 5).

- Chez l'enfant plus grand, des douleurs variées sont possibles, douleurs osseuses ou articulaires, douleurs abdominales qui, lorsqu'elles s'accompagnent de vomissements peuvent quelquefois en imposer pour une affection chirurgicale, douleurs thoraciques.

En fait, tous ces prodromes peuvent manquer. Lorsqu'ils existent, ils attirent peu l'attention et prennent surtout une valeur rétrospective.

Signes de début

Dans la grande majorité des cas, le début des troubles est bruyant et brutal. C'est d'une façon inopinée qu'apparaît une pâleur intense, une fièvre élevée, une émission d'urines sanglantes, souvent accompagnée d'une atteinte grave de l'état général.

Par sa brutalité d'installation, le cas n° 5 est à cet égard très évocateur. La veille des troubles étaient survenues quelques manifestations insolites chez un enfant jusque là parfaitement bien portant : un peu de prostration, un peu d'anorexie au cours de la journée, quelques gémissements au cours de la nuit. Puis, le lendemain matin, avec une brutalité telle que la mère peut préciser l'heure exacte où la maladie a commencé, apparaît une pâleur blafarde, cadavérique, accompagnée d'un état de torpeur confinant au coma, bref un tableau rappelant celui d'une hémorragie interne cataclysmique.

A un degré moindre, les troubles sont apparus d'une façon brutale dans plus de la moitié de nos observations (6 fois sur 11). Dans 3 cas, une pâleur intense accompagnée de fièvre, a marqué le début de l'affection. Dans trois autres cas, une hémoglobinurie a ouvert la scène d'une façon inattendue. Cette brutalité du début, "en coup d'archet" selon une expression de Noël FIESSINGER qui a fait fortune, est soulignée dans un grand nombre d'observations de la littérature.

Ailleurs, le début, bien que moins aigu, est très rapidement progressif. C'est en quelques jours, jamais plus d'une semaine, qu'apparaît une pâleur qui s'accentue jusqu'à devenir alarmante. Dans ces cas d'évolution plus lente, un subictère lui est volontiers associé.

Une constatation essentielle peut être dégagée de l'étude de toutes les observations : le début lent et insidieux, s'étalant sur plusieurs mois, qui est le propre de l'anémie idiopathique subaiguë du type HAYEM-WIDAL n'existe pas chez l'enfant. Le début de l'anémie hémolytique acquise idiopathique de l'enfant est toujours soit brutal, soit très rapidement progressif. Ce mode d'installation ne préjuge d'ailleurs en rien de l'évolution ultérieure.

Période d'état :

Très rapidement se trouve ainsi réalisé le tableau d'une anémie intense et fébrile accompagnée d'une altération plus ou moins marquée de l'état général.

Signes généraux et fonctionnels

L'anémie est le symptôme essentiel, qui ne manque jamais et la pâleur intense est le signe qui frappe d'emblée l'observateur. Quelquefois, cette pâleur est translucide et cirreuse. Ailleurs, elle

est d'aspect moins impressionnant, mais toujours accentuée, elle s'accompagne d'une décoloration des muqueuses et quelquefois d'une discrète bouffissure du visage.

Un ictère est assez souvent associé à la pâleur (5 fois sur 11 dans notre série). Mais, comme il est classique d'y insister depuis BRULÉ, les malades sont plus pâles qu'ictériques. Effectivement, il s'agit presque toujours d'un subictère conjonctival ou cutanéomuqueux discret.

Beaucoup plus rarement (obs. n° 7), un ictère franc peut être rencontré. Mais cet ictère, qui n'est jamais très foncé, est un ictère acholurique. Il s'accompagne d'urines jaune orangé, tandis que, fait capital, les matières restent normalement colorées.

Certains signes peuvent dominer la scène par leur intensité

La fièvre est souvent élevée. Elle dépassait 39° dans 4 de nos observations. Mais une fébricule modérée, voire une température normale peuvent être rencontrées.

Des troubles de la conscience et du comportement

L'enfant peut être conscient mais abattu, asthénique et prostré (six de nos observations).

Ailleurs, dans les formes graves, il peut exister une torpeur confinante au subcoma (obs. n° 5 et 6).

L'hémoglobinurie est signée par l'émission d'urines de couleur brune ou rouge porto. Par sa fréquence, par sa valeur sémiologique considérable, l'hémoglobinurie mérite d'être placée au rang des signes cardinaux des anémies hémolytiques aiguës de l'enfant.

La fréquence de ce symptôme a été signalée chez les enfants par ATKINSON et DAMESHEK et SCHWARTZ (1940). Sur 101 cas d'anémie hémolytique aiguë où les urines furent examinées, MILLICHAP (1952) signale l'existence d'une hémoglobinurie dans 25 observations dont 12 concernaient des enfants.

Dans notre revue de la littérature, nous retrouvons l'hémoglobinurie dans 1/4 des cas environ - soit 14 fois sur 57 observations (dont une fois dans l'une des observations princeps de LEDERER).

L'hémoglobinurie peut apparaître d'une façon secondaire au cours d'un syndrome hémolytique déclaré (observation de R. CLEMENT). Mais, le plus souvent, elle en constitue le symptôme initial, qui ouvre la scène et donne l'alarme, comme c'était le cas dans trois de nos observations (1, 7, et 9).

L'hémoglobinurie est habituellement précédée de douleurs lombaires, de frissons, et peut s'accompagner de vomissements. L'observation n° 9 en fournit une illustration : rhino-pharyngite le 25 décembre. Le 31 décembre au matin, grand frisson qui se prolonge pendant une heure. En même temps, la fièvre s'élève à 39° 3, tandis que se manifeste une pâleur subite des téguments. Le 1er janvier, 24 heures après le frisson initial, apparaît une émission d'urines rouge cerise. Quelques vomissements alimentaires surviennent au cours de la journée.

Habituellement unique, l'hémoglobinurie peut quelquefois se reproduire au cours des jours suivants.

Signes d'examen

- 1) Les signes cardio-vasculaires ne sont que la traduction d'une d'une déglobulisation massive. Comme au cours de toute anémie intense d'installation brutale, la tachycardie est pratiquement constante. Un souffle systolique mésocardiaque peut être perçu. Des signes de collapsus périphérique avec hypotension, refroidissement des extrémités, peuvent être notés dans les formes particulièrement sévères.

- 2) Etat de la rate et du foie :

Souvent ces viscères sont de volume normal (6 fois sur 11 dans notre série). Dans 2 cas, la rate avait été trouvée modérément augmentée de volume lors de l'examen initial. Dans 2 cas, seul le foie était un peu hypertrophié. Enfin, dans un seul cas (obs. n° 4), le foie et la rate étaient nettement augmentés de volume.

Divers auteurs confirment ces constatations :

MILLICHAP (1952) estime que l'augmentation de volume de la rate n'est nullement constante chez l'enfant. Sur 81 cas de la littérature où l'état de la rate était précisé, cet auteur relève son hypertrophie dans 52 cas. Dans 30 cas, il y avait une augmentation de volume du foie.

DAMESHEK et SCHWARTZ (1940) ont de même relevé l'état de la rate dans 40 cas d'anémie hémolytique aiguë concernant aussi bien des adultes que des enfants :

- Dans 14 cas, la rate débordait de deux travers de doigt le rebord costal, et quelquefois plus,
- Dans 14 cas, la rate était à peine palpable,
- Enfin dans 12 cas, la rate n'était pas perçue.

On peut donc retenir que la splénomégalie est inconstante, et se rencontre dans environ la moitié des cas. Le plus souvent l'hypertrophie de ce viscère est modérée. Une discrète augmentation du volume du foie est quelquefois rencontrée.

- 3) Signes cutanés :

Le purpura, les hémorragies des muqueuses ont quelquefois été signalés (PARSONS et HAWKSLEY, KONRAD), de même que des hémorragies rétinienne (LEDERER, FIESSINGER). Ces symptômes, qui font souvent défaut, ont été constatés chez 3 de nos enfants, lors de l'examen initial.

- Chez l'enfant SAS... (obs. n° 9), deux ecchymoses ont été notées au niveau des membres inférieurs,
- Chez l'enfant LOR... (obs. n° 11), existaient des taches ecchymotiques arrondies, lenticulaires, au niveau des cuisses,
- Enfin, chez l'enfant JES... (obs. n° 4), des signes cutanés variés avaient été constatés : ecchymoses spontanées siégeant au niveau de la paume des mains, d'autres provoquées siégeant au niveau des fesses, à l'endroit de piqûres. De plus, un discret purpura pétéchiial était visible au niveau d'un avant-bras.

LES CRITERES BIOLOGIQUES DE L'HEMOLYSE

L'hémolyse se traduit par des modifications cytologiques portant sur le sang périphérique et la moelle, et des modifications humorales dont on trouve le reflet dans le sérum, les urines et les selles. Après avoir examiné les conséquences biologiques du processus hémolytique, nous étudierons les conséquences de ce dernier sur la fragilité du globule rouge in vitro et sa survie in vivo.

A - LES CRITERES CYTOLOGIQUES

Le sang périphérique

Les globules rouges :

Les globules rouges sont modifiés dans leur nombre, leur forme, leurs dimensions.

L'anémie est le trouble fondamental. Elle est généralement intense chez le jeune enfant, dans l'ensemble plus accentuée que chez l'autre.

En joignant à nos 11 cas personnels 51 cas relevés dans la littérature, nous avons trouvé une anémie :

inférieure ou égale à 1 million de G.R. dans	25 cas
entre 1 million et 2 millions dans	30 cas
entre 2 millions et 3 millions dans	7 cas

TOTAL : 62

Ce tableau a été établi en tenant compte du nombre de globules rouges le plus bas qui ait été constaté au cours de l'évolution. Ainsi, l'enfant SAI... (obs. n° 8) était descendu au cours d'une poussée à 500.000 hématies. Un malade de Konrad (qui a d'ailleurs rapidement guéri) accusait une anémie initiale à 575.000 globules rouges.

Valeur globulaire :

Il s'agit d'une anémie le plus souvent normochrome, le taux de l'hémoglobine baissant parallèlement au taux globulaire. La moyenne de nos 11 cas est de 1,06, avec des écarts assez marqués d'un cas à l'autre, les extrêmes étant 0,8 et 1,5.

Morphologie :

Comme au cours de beaucoup d'anémies intenses, l'examen de la lame de sang révèle une anisocytose avec poïkilocytose et polychromatophilie.

Les variations du diamètre des hématies ont été l'objet de nombreuses discussions. Le diamètre moyen des hématies, mesuré à l'hémodiffractomètre, est souvent augmenté. Normalement voisin de 7,2 μ , ce diamètre était modérément augmenté dans un de nos cas (7,8), et nettement augmenté dans 3 autres, voisin de 8,5 microns, ce qui correspond à une macrocytose nette.

Mais l'anisocytose est habituelle, et à côté des macrocytes prédominants existent parfois de nombreux microcytes de 6 μ et moins. En fait, la microcytose est liée à l'existence d'une sphérocytose, et les microcytes sont en réalité des microsphérocytes, globules anormalement fragiles dans les solutions hypotoniques, anormalement sphériques, et qui, sur les étalements, apparaissent plus petits, plus denses que les hématies normales, et dépourvus de la zone claire centrale.

Les sphérocytes sont très inconstamment observés et font totalement défaut dans beaucoup d'observations. Ils n'apparaissent d'ailleurs que d'une façon transitoire, intermittente, lors d'une poussée hémolytique. La formation des rouleaux sur lame est très simple à rechercher et présente un grand intérêt pour mettre en évidence la sphérocytose (DAMESHEK et SCHWARTZ). Normalement, les globules rouges forment de longs rouleaux rappelant des pièces de monnaie empilées. A cause de leur forme anormale, les sphérocytes constituent des rouleaux très atypiques, groupés en formations aberrantes :

- rouleaux rares et courts (obs. 4)
- disposition en amas (obs. 1)

L'association d'une macrocytose et d'une microsphérocytose imprime à la courbe de Price JONES un aspect diphasique, témoignant d'une "double population d'hématies", très évocateur d'une processus hémolytique.

Les signes de régénération sanguine

Les réticulocytes, dont le taux normal est inférieur à 2 %, augmentent d'une façon nette. Fait particulier, nous n'avons pas constaté chez l'enfant les taux considérables que B. DREYFUS, J. DAUSSET, et G. VIDAL signalent chez l'adulte, et qui atteignent 80 % dans certaines de leurs observations.

Dans notre série, la réticulocytose est en effet très variable :

- franchement élevée dans 5 observations (entre 17 et 35 %)
- modérément élevée dans 2 cas (5 et 8 %)
- pratiquement normale dans 1 cas (3 %)

Dans ce dernier cas (obs. 8), il s'agissait d'une forme chronique, d'allure sévère.

On peut donc conclure, avec MAIER, que l'absence de réticulocytose n'exclut nullement la possibilité d'une anémie hémolytique. Sa présence est de bon augure, car elle prouve l'efficacité de la réaction cytologique corrective. Son absence doit être tenue pour un élément péjoratif, traduisant l'absence ou la faiblesse de la régénération.

L'érythroblastose sanguine est dans l'ensemble moins constante et moins accusée que la réticulocytose. Mais son taux peut être considérable lors des poussées de déglobulisation, surtout chez le très jeune enfant (R. DEBRE, J. OLIER). Il convient de noter que dans les numérations globulaires, telles qu'on les pratique habituellement, les globules rouges sont souvent comptés avec les leucocytes. Il faut donc, pour obtenir le chiffre leucocytaire réel, en soustraire le nombre des érythroblastes, dont le taux pour 100 leucocytes est en général indiqué par ailleurs.

Dans notre série, nous avons noté la présence d'érythroblastes dans le sang périphérique 10 fois sur 12. Dans 4 cas, l'érythroblastose était minime (1 à 2 %) - dans 5 cas, elle était appréciable - (entre 4 et 13 %). Enfin le malade de l'observation n° 8, âgé de 11 mois, présentait au cours d'une poussée massive de déglobulisation une érythroblastose sanguine énorme, à 400 % soit 55.000 éléments.

Chez l'enfant LOR... (obs. n° 11), existait à l'entrée une érythroblastose à 13 %, qui tripla à 37 % au moment de la poussée régénérative.

Dans la littérature, nous relevons 15 observations dans lesquelles une érythroblastose sanguine était signalée. Son importance était là aussi très variable - entre 5 et 118 %, soit de 1.600 à 40.000 cellules par millimètre cube. Tous les enfants étaient âgés de moins de 5 ans, et 8 d'entre eux de moins de un an.

Les globules blancs

Parallèlement à la réaction érythrocytaire, il est habituel d'observer une leucocytose importante, que l'on peut interpréter comme une "réaction d'entraînement" de la lignée granulocytaire au cours de la phase d'hyperactivité médullaire (DAMESHEK).

Souvent absente ou modérée chez l'adulte, cette réaction leucocytaire est fréquente et intense chez le jeune enfant (81.000 globules blancs dans une observation de LEDERER, 108.000 dans une observation de LAZARUS). Dans notre série, une leucocytose importante (entre 15.000 et 42.000 éléments) a été observée 9 fois sur 12. L'hyperleucocytose s'accompagne habituellement d'une polynucléose neutrophile, et dans certains cas, du passage dans le sang de quelques myélocytes et métamyélocytes.

La présence de figures d'érythrophagocytose, c'est à dire de macrophages (monocytes surtout), ayant englobé des hématies qui vont être détruites, a été décrite dans des cas d'anémie hémolytique acquise qui demeurent rares (LANDOLT, MERLI). La recherche de ces leucocytes érythrophagocytaires est facilitée par l'incubation in vitro à 37° du culot globulaire (EHRlich). Pour HEILMEYER, la phagocytose témoignerait d'une "opsonification" du globule rouge par un auto-anticorps ou d'une atteinte de sa membrane.

En tous cas, il s'agit généralement de formes graves, s'accompagnant d'une hémolyse suraiguë. L'observation de GASSER (1951), concerne un nourrisson de 7 semaines chez qui une anémie très intense, d'installation brutale, s'accompagnait de leucopénie, de thrombopénie et de nombreuses figures d'érythrophagocytose. L'examen immunologique décela des anticorps complets et incomplets. La mort se produisit dans un tableau de diathèse hémorragique.

Plaquettes :

Le nombre des plaquettes est habituellement normal, quelquefois augmenté, quelquefois franchement diminué (JOSEPHS). Compte tenu des variations individuelles, le taux des plaquettes nous a paru normal dans nos observations (entre 140.000 et 300.000/mm³).

Une thrombopénie modérée (80.000 plaquettes) a été observée pendant toute la durée d'évolution du cas n° 8, mais ne s'accompagnait ni de purpura ni d'aucun phénomène hémorragique.

A l'inverse, chez les enfants SAS... (obs. n° 9) et JES... (obs. n° 4) chez qui des ecchymoses ou des taches purpuriques avaient été constatées, le nombre de plaquettes se révéla normal (300.000 et 245.000 respectivement). Notons toutefois que dans cette dernière observation, le signe du lacet s'était initialement montré positif, tandis que le taux de prothrombine était modérément abaissé à 55 %.

La moëlle

1) Une érythroblastose médullaire considérable est un phénomène habituel au cours de l'anémie hémolytique acquise de l'enfant. Elle constitue le meilleur signe d'une réaction régénératrice de la moëlle. Dans 9 cas sur 11, nous relevons une érythroblastose variant entre 45 et 68 %.

Le taux des réticulocytes sanguins suit une évolution approximativement parallèle au taux des érythroblastes médullaires.

Cas n°	2	3	4	6	10
Réticulocytes sanguins %	25	20	28	35	17
Erythroblastes médullaires %	45,5	50	48	48	46

Le tableau joint montre que cette érythroblastose comporte un assez grand nombre de formes jeunes, du type pro-érythroblastes et érythroblastes basophiles. Mais les formes plus évoluées, polychromatophiles et acidophiles, sont prédominantes.

2) Dans deux cas, nous avons constaté à la phase initiale une érythropoïèse pratiquement normale (18 et 23,5 %). Encore est-il possible que la régénération médullaire se produise avec un certain retard par rapport à la destruction globulaire, et que dans ces cas, qui ont évolué favorablement, des myélogrammes répétés auraient permis de saisir une phase secondaire de réaction érythroblastique.

3) Enfin dans notre observation n° 8 existait une érythroblastopénie manifeste, puisque 7 cellules seulement de lignée érythroblastique avaient été comptées. Il s'agissait d'une réaction décapitée, s'arrêtant au stade d'érythroblaste polychromatophile. Cette hypoplasie médullaire avec troubles de maturation de la série rouge a été signalée par divers auteurs (FIESSINGER, DAMESHEK, GASSER) et peut être en particulier observée dans les anémies hémolytiques au long cours.

4) L'aspect pseudo-mégaloblastique de la moëlle

L'existence de mégalo-blastes médullaires se trouve signalée au cours des anémies hémolytiques dans un certain nombre d'observations anciennes (HEILMEYER, CHEVALLIER, PARSONS et HAWKSLEY). Certains auteurs auraient même rencontré des mégalo-blastes dans le sang périphérique (LAZARUS).

En fait, cette réaction est niée par la plupart des auteurs modernes. Il semble s'agir d'érythroblastes de grande taille, qui peuvent simuler à s'y méprendre des mégalo-blastes par leur volume et l'aspect de leur chromatine. Ces macro-érythroblastes apparaissent quelquefois au cours des poussées intenses de déglobulisation. Ce fut le cas de notre observation n° 8, où des proérythroblastes atypiques, rencontrés à plusieurs reprises, posèrent de difficiles problèmes d'interprétation.

OBSERVATION N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Proérythroblastes	3	1	3	4	4	1	5	3:7 ⁽¹⁾	6	1,5	
Erythroblastes basophiles		2,5	10	6	13,5	10		2:6	7	6,5	
Erythroblastes polychromatophiles		7	10	14	46	33		: 14	4	16,5	
Erythroblastes acidophiles	15	35	27	24	5	4	38	2:19	6,5	21,5	
Total Erythroblastes %	18	45,5	50	48	68,5	48	43	7:46	23,5	46	56

L'érythropoïèse (érythroblastose initiale)
d'après le myélogramme de 12 malades.

(1) après 5 mois d'évolution, au cours d'une poussée d'hémolyse.



EN CONCLUSION , le tableau sanguin et médullaire de l'anémie hémolytique acquise peut prendre chez l'enfant deux aspects opposés :

- Dans la majorité des cas, l'anémie normochrome s'accompagne d'une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles, et surtout d'une réticulocytose sanguine et d'une érythroblastose médullaire de bon pronostic, car elles témoignent de l'effort de réparation des centres hémoformateurs.

L'intensité de cette réponse, propre à l'enfant, est peut-être due à la sensibilité de son système hémopoïétique et à la facilité avec laquelle ce dernier entre en réviviscence embryonnaire (David et Minot).

- Dans de rares cas, il existe une hypoplasie médullaire. Au faible nombre d'érythroblastos médullaires correspond une réticulocytose sanguine très faible ou nulle, et quelquefois une leucopénie et une thrombopénie. Souvent, il s'agit d'un phénomène initial passager, d'un véritable "choc médullaire" (Dameshek) Dans quelques cas, le blocage et l'inhibition médullaires sont particulièrement tenaces (obs. n° 8). Nous reviendrons plus loin sur ces formes dont le pronostic apparaît singulièrement plus grave.

B - LES CRITERES HUMORAUX

L'hémolyse peut être brutale et suraiguë. Le taux de l'hémoglobine libérée augmente alors très rapidement dans le plasma et, lorsque le seuil rénal est atteint, une hémoglobinurie apparaît. Mais, le plus souvent, la libération du pigment hématique se fait d'une façon plus lente, entraînant la formation au sein des tissus, et surtout au niveau de la rate, de bilirubine du type indirect. Les produits du catabolisme de la bilirubine s'éliminent par les urines sous forme d'urobiline, et par les selles sous forme de stercobiline. Il convient donc de rechercher les témoignages de l'hémolyse dans le sang, les urines, les selles.

Le sang

- L'augmentation du taux de la bilirubine indirecte est un des critères de l'hémolyse les plus couramment recherchés. On sait que la bilirubine existe dans le sérum sous deux états individualisés par la réaction qualitative d'Hijmans Van den Bergh :

= bilirubine directe, qui est caractérisée par une réaction immédiate, et qui serait une bilirubine libre,

= bilirubine indirecte, caractérisée par une réaction retardée. Cette bilirubine, engagée dans une combinaison protidique, n'est pas ultrafiltrée par le glomérule rénal.

A cause des fréquentes difficultés d'interprétation de ces dosages, leurs techniques et leurs résultats chez l'enfant méritent d'être brièvement rappelés.

Les techniques sont toutes basées sur la coloration que donne la bilirubine après diazotation et copulation avec l'acide sulfanique (dialzo-réaction).

La technique qualitative de Van den Bergh consiste à suivre, chronomètre en main, le développement de la coloration. Le dosage photométrique se fait par rapport à une gamme étalon.

La technique de Chabrol, Charonnat, Busson, est basée sur le principe des anneaux-limites. Elle donne des résultats schématiquement trois fois plus forts que ceux de la technique précédente.

Normalement, la bilirubinémie de l'enfant est légèrement plus basse que celle de l'adulte. Aussi, le taux de la bilirubine est-il chez l'enfant de 2 à 5 mgr. par dosage photométrique et de 5 à 15 mg. par la méthode de CHABROL, CHARONNAT.

Au cours des anémies hémolytiques, l'augmentation de la bilirubine du type indirect est un critère qui est loin d'être d'une fidélité constante pour diverses raisons (DACIE) :

= A la diversité des techniques employées, viennent s'ajouter des difficultés d'interprétation de certaines réactions observées. Lorsqu'il existe un mélange des deux variétés de bilirubine, les dosages apportent plus une indication qu'un chiffre vrai (COLIN et POLONCVSKI).

= Surtout, il semble que le taux de la bilirubinémie dépende des capacités d'excrétion de la cellule hépatique. Les cas sont fréquents où dans une anémie dont l'origine hémolytique ne saurait être mise en doute, le taux de la bilirubinémie est trouvé normal ou subnormal. Ces cas sont probablement expliqués par le fait que le pigment produit n'est pas retenu en excès dans le sang, mais éliminé en totalité par le foie (OLMER). On peut alors s'attendre à trouver une excrétion accrue de stercobilinogène fécal.

Sur nos 8 cas où la bilirubine a été dosée, son taux a été trouvé pratiquement normal dans 3 cas, égal ou inférieur à 7 mg. par litre.

Dans les 5 cas restants, une augmentation significative de la bilirubine indirecte a été constatée : entre 16 et 22 mg. par la méthode photométrique. Encore convient-il de remarquer que dans l'observation n° 5, la bilirubine indirecte était initialement normale (6 mg.) malgré une hémolyse très intense, sans hémoglobinurie. Ce n'est qu'après 11 jours d'évolution qu'apparut une hyperbilirubinémie notable, à 36 mg.

Lorsqu'un ictère franc se développe en cours d'évolution, la bilirubinémie s'élève le plus souvent d'une façon nette. Ainsi, dans l'observation n° 8, la bilirubine indirecte atteint au cours d'une poussée le taux de 90 mg.

- L'hémoglobininémie, propre aux formes suraiguës, n'a pas été dosée dans nos observations. Il existe d'ailleurs dans le plasma un certain taux d'hémoglobine physiologique, soumis à des variations considérables (entre 10 et 100 mg. % pour MAIER (1950)). La moindre hémolyse au cours du prélèvement vient modifier ces chiffres. De plus, après une poussée hémolytique de courte durée, l'hémoglobine disparaît rapidement du plasma, et un dosage, pratiqué quelques heures seulement après le début peut donner des chiffres normaux.

Les urines

L'urobilinurie :

Normalement, il existe des traces d'urobiline dans les urines. La présence d'une urobilinurie importante est très fréquente au cours des processus hémolytiques, déterminant l'existence d'une coloration foncée des urines. Son dosage constitue un critère précieux mais sans aucune spécificité. En effet, une forte urobilinurie s'observe non seulement quand la formation de ce dérivé est très abondante, comme c'est le cas dans les processus hémolytiques, mais aussi quand le foie retient mal l'urobilinogène réabsorbé par l'intestin, comme c'est le cas au cours des insuffisances hépatiques.

Une urobilinurie franche a été décelée dans les 6 cas où elle a été recherchée, mais il convient de noter que dans deux de ces cas (obs. 8 et 11), l'urobilinurie manquait initialement et n'a été décelée que d'une façon tardive, en cours d'évolution. Dans certains cas d'ailleurs, l'élimination d'urobiline peut faire totalement défaut (HERWEG).

L'hémoglobinurie, si fréquemment rencontrée au cours des anémies hémolytiques infantiles (3 fois sur 11 dans notre série), se traduit par la coloration anormale des urines, d'abord rouge porto (ce qui traduit la présence d'oxyhémoglobine), puis brunes lorsque l'hémoglobine plasmatique s'est transformée en méthémoglobine. Le diagnostic se pose cliniquement avec une hématurie. Aussi, faut-il toujours s'assurer de l'absence d'hématurie par l'examen microscopique, lorsque la présence de sang a été caractérisée par les réactions habituelles à la gaïac-pyridine ou au pyramidon.

Les signes d'atteinte rénale :

L'examen des urines peut mettre en évidence des signes de néphrite dans deux ordres de circonstances très différents :

= au cours d'une hémoglobinurie, il est habituel de rencontrer des lésions tubulaires presque toujours régressives, et se traduisant par une albuminurie, une cylindrurie sans hématurie et une élévation de l'urée sanguine. Ces signes de néphrite secondaire existaient dans deux de nos observations

- obs. n° 7 : albuminurie à 0,60 g. ‰, nombreux cylindres hyalins et granuleux, rares hématies, azotémie à 0,45 ‰

- obs. n° 9 : albuminurie à 0,25 g. ‰, cylindres granuleux, pas d'hématies, urée sanguine à 0,90 g. ‰

Dans ces deux cas, le retour à la normale a été rapide.

- Dans des cas bien plus exceptionnels, des signes de néphrite glomérulaire peuvent être rencontrés au cours d'une anémie hémolytique sans hémoglobinurie. Il s'agit alors d'un syndrome néphro-hémolytique dont une illustration est fournie par l'observation n° 6.

Albuminurie à 1,20 g. ‰. Culot : nombreuses hématies, quelques cylindres granuleux

Élévation de l'azotémie à 2,50 g. ‰

Les selles

Le dosage du stercobilinogène fécal :

La majeure partie des produits du catabolisme de l'hémoglobine s'élimine par les fèces. On pouvait donc espérer que leur examen apporterait des renseignements précieux pour le diagnostic d'un syndrome hémolytique. En effet, aucun des critères chimiques de l'hémolyse invoqués jusqu'ici n'était ni constant ni spécifique. L'augmentation de la bilirubine indirecte est loin d'être constante à un stade précoce. Une urobilinurie est très fréquemment constatée, mais n'a aucune spécificité.

Parmi les techniques utilisées, la réaction de TRIBOULET au sublimé est la plus simple. Il s'agit d'une méthode qualitative, qui d'après l'intensité de la coloration rose développée, indique d'une façon très approximative la quantité de stercobiline éliminée.

Les dosages plus précis font appel à la technique de WATSON, basée sur la coloration rouge que donne le stercobilinogène avec le réactif d'EHRlich.

Chez le nourrisson, la stercobiline n'existe qu'à un taux très faible qui varie selon le mode d'allaitement et l'âge. Son excrétion, nulle si le nourrisson est au sein, faible s'il est alimenté au lait de vache, augmente proportionnellement avec l'âge. Chez l'adulte, elle est de 70 à 300 mg. par jour.

L'excrétion de stercobiline est très augmentée dans les anémies hémolytiques pouvant atteindre chez l'adulte le taux de 2.000 mg. par 24 heures.

Il s'agit d'un test fidèle et spécifique, et pour MILLER SINGER et DAMESHEK, l'augmentation du contenu fécal en stercobilinogène serait le seul stigmate constant de l'hémolyse.

En fait, bien qu'elle soit actuellement très appréciée, cette méthode n'est pas exempte de critiques :

- = l'évaluation quantitative se fait à l'aide d'une échelle colorimétrique standard arbitraire,

- = selon les auteurs, des différences importantes sont relevées dans les chiffres d'excrétion d'un sujet normal,

- = Ces difficultés sont encore accrues chez le nourrisson, dont on connaît mal les normes d'excrétion physiologiques. Nos quelques constatations personnelles reflètent ces incertitudes :

- = Dans l'observation n° 8, l'élimination du stercobilinogène a été suivie d'une façon qualitative par la réaction de TRIBOULET. L'approximation a paru satisfaisante, et au cours des poussées de déglobulisation, on a vu apparaître une coloration violette intense.

- = Par contre, dans l'observation n° 5; le dosage du stercobilinogène fécal par la méthode de WATSON a révélé à un stade précoce un chiffre paraissant normal (10 mg./24 heures) qui contrastait avec l'intensité de l'anémie.

EN CONCLUSION, il n'existe pas de critère cytologique ou chimique constant qui permette d'affirmer à lui seul l'hémolyse. Comme toujours, c'est l'interprétation des examens de laboratoire à la lumière des faits cliniques qui permet de porter le diagnostic d'anémie hémolytique. A la vérité, ce diagnostic ne présente pas de difficultés considérables au cours du jeune âge. A cause de sa brutalité d'apparition et de l'intensité même de ses signes, l'existence d'une anémie hémolytique a été rapidement affirmée au cours de toutes nos observations.

C - L'INFLUENCE DU PROCESSUS HÉMOLYTIQUE SUR LA BIOLOGIE DES HÉMATIES

Dans ce chapitre, qui forme une transition avec l'étude immunologique, seront envisagées les conséquences du processus hémolytique sur la fragilité du globule rouge *in vitro* et sa survie *in vivo*.

La fragilité globulaire

La résistance osmotique : l'exploration de la résistance globulaire en solution hypotonique reste le type classique des épreuves utilisées. Introduite dès 1907 par Chauffard qui la considérait à juste titre comme l'un des tests les plus fidèles de la maladie hémolytique congénitale; cette épreuve a été appliquée à l'étude des anémies hémolytiques acquises par WIDAL, ABRAMI et BRULE. Ces auteurs ont montré que la fragilité globulaire pouvait également être mise en évidence au cours de ce dernier type d'anémie, et qu'elle pouvait être sensibilisée en opérant sur des hématies déplasmatisées. Les chiffres normaux sont de 4,4 % pour l'hémolyse initiale, de 3,4 pour l'hémolyse totale.

Au cours des anémies hémolytiques acquises, la diminution de la résistance globulaire peut être constatée au cours de toute poussée hémolytique importante, et rétrocede avec cette dernière. Il s'agit d'une anomalie inconstante et transitoire, qui semble liée à la fixation des anticorps sur les hématies. Aussi va-t-elle souvent de pair avec la microsphérocytose, le sphérocyte étant, comme l'ont bien montré DAMESHEK et SCHWARTZ, un globule rouge pré-hémolytique.

Etablies chez l'adulte, ces constatations se vérifient pleinement chez le jeune enfant. La microsphérocytose accompagnait l'augmentation de fragilité globulaire au cours des observations suivantes :

ABT (1940) : enfant de 1 an

LAMY et Coll. (1949) : 3 enfants âgés de 8 mois 1/2, 9 mois, 4 ans

MILLICHAP (1952) : enfant de 18 mois.

Recherchée dans 7 observations personnelles, la résistance osmotique était normale dans 4 cas. Elle était légèrement abaissée dans un cas (obs. n° 4), et franchement diminuée dans deux autres :

Obs. 7 : $H_i = 6$
 $H_t = 3$

Obs. 11 : $H_i = 7,4$
 $H_t = 2,4$

Dans ces deux derniers cas, ces anomalies furent d'ailleurs rapidement régressives.

Résistance mécanique :

On la recherche en agitant les globules rouges en présence de billes de verre, dans des conditions standard. Elle peut être diminuée au cours des anémies hémolytiques de l'enfant, comme c'était le cas de notre observation n° 1.

Résistance à l'acidité (test de HAM)

Recherchée en soumettant les globules rouges à l'action d'acide chlorhydrique dilué, elle est en général normale, ce qui signifie qu'il n'y a pas d'hémolyse dans les conditions indiquées.

Le test de Crosby

Dans ce test, la résistance à l'acidité est sensibilisée par l'adjonction de thrombine. En général, cette épreuve est normale.

Le test de résistance à la chaleur :

Le test de Hegglin-Maier consiste à rechercher la résistance à l'hémolyse d'un sang coagulé, conservé 18 heures à l'étuve à 37°. Cette résistance peut être franchement abaissée. C'était le cas de notre observation n° 1, où les autres épreuves immunologiques s'étaient par ailleurs révélées négatives.

Etude du temps d'hémolyse à 37° (CAROLI, ESTEVE, PARAF et ROBINEAU)

L'hémolyse d'un sang normal prélevé et conservé aseptiquement à l'étuve ne se produit qu'à partir de la 72ème heure. On peut ainsi réaliser "une épreuve d'incubation croisée", en mettant en présence le sérum du malade avec les globules rouges normaux du même groupe et vice-versa. Cette épreuve permet théoriquement de déterminer la responsabilité globulaire ou plasmatique du processus hémolytique. En fait, l'interprétation de cette épreuve peut être délicate dans les anémies hémolytiques acquises avec auto-anticorps (DAUSSET et VIDAL).

La fragilité globulaire n'est pas toujours mise en évidence par ces diverses méthodes : les résultats en sont souvent dissociés ou négatifs. Il est évident que les variations osmotiques, telles que celles mises en oeuvre par l'épreuve de CHAUFFARD ne peuvent se reproduire in vivo. Ces dernières années, on semblait accorder une plus grande confiance à l'étude de la résistance mécanique, qui apporte au fragile sphérocyte des conditions d'éclatement assez proches de celles que lui impose in vivo la traversée des capillaires (SALMON-BONNEROT). En réalité, les différentes épreuves évaluant la résistance des hématies n'ont pas donné jusqu'à présent des résultats superposables à la gravité du syndrome clinique.

La survie des globules rouges in vivo

L'étude de la survie des globules rouges malades transfusés à un sujet sain, et inversement de globules sains injectés à un sujet atteint d'un processus hémolytique présente un intérêt théorique considérable. Les techniques sont toutes dérivées de celles d'ASHBY. Elles consistent à transfuser des globules qui diffèrent de ceux du récepteur par les groupes M, N ou Rh. On peut aussi fournir des hématies O à un receveur appartenant au groupe A, B ou AB. On détermine ensuite la durée de survie de ces globules par l'agglutination différentielle. Plus récemment, ces techniques ont été perfectionnées en utilisant des hématies marquées avec divers corps radio-actifs : phosphore ou chrome radio-actif (EBOCH et coll. 1953).

Normalement, la courbe de survie des hématies est linéaire, la durée de vie moyenne étant de 40 à 80 jours, et la durée de vie maximale de 90 à 120 jours. Utilisée pour l'étude des anémies hémolytiques par MOLLISSON (1947), cette méthode s'est révélée d'un double intérêt :

= Intérêt diagnostique : dans l'anémie hémolytique acquise, la durée de survie des hématies normales transfusées au malade est considérablement raccourcie. L'élimination est quelquefois totale en 5 ou 6 jours, selon une courbe souvent exponentielle. On fait ainsi la preuve directe que le processus hémolytique est dû à des facteurs humoraux et plasmatiques. En effet, si la même épreuve est pratiquée chez un sujet atteint de maladie hémolytique congénitale, les globules rouges anormaux transfusés ont une durée de vie normale, ce qui démontre bien que le trouble primitif est lié à une dystrophie globulaire.

= Valeur pronostique : La durée de survie serait parallèle à l'évolutivité, augmentant en cas de rémission, diminuant en cas de rechute. Malheureusement, ces méthodes sont difficilement utilisables en pratique courante, car elles comportent des difficultés techniques importantes. De plus, pour être valable, la méthode oblige à interrompre les transfusions pendant la durée de l'épreuve, soit 3 mois environ. Cette dernière condition est souvent irréalisable chez l'enfant en cas de processus hémolytique sévère.

En résumé, l'étude de la fragilité globulaire comprend deux types d'épreuves : les premières, qui étudient in vitro la résistance globulaire à divers agents sont d'exécution relativement facile, mais donnent des résultats inconstants et peu fidèles. Les secondes, qui étudient la survie du globule rouge in vivo présentent un intérêt considérable mais sont d'exécution très difficile en pratique courante.

EVOLUTION	1	2	3	4	5
	aiguë	aiguë	aiguë	aiguë	chronique
<u>SANG</u> / (1)					
Globules rouges	3.000.000	2.320.000	1.840.000	1.600.000	1.340.000
Diam. moyen (en μ)	7,8		8,5		
Rouleaux	amas et non rouleaux			rare et courts	
val. globulaire	0,92	0,89	1,1	0,93	1,04
Réticycloytes		25 %	20 %	28 %	8 %
Erythroblastes (2)		4 %	2 %	2 %	5
Résistance (Hi osmotique (Ht		4,8 3	4,4 3,2	5 3	4,2 3,2
Résist.mécanique diminuée " à l'acide " à la chaleur diminuée ++				normale normale	
Globules blancs	17.200	30.800	8.600	16.000	5.000-25.600
Polyneutro	74	47	80	42	32
polyeosino			1	1	
lymphocytes	25	48	15	56	53
monocytes	1	5	4	1	15
plaquettes			260.000	245.000	210.000
Bilirubine directe indirecte (en mg ‰)			8 4	24 16	6 ... 36
<u>URINES</u> /					
Hémoglobinurie	+		-	-	-
Urobilinurie	-		+	+	+
<u>MOELLE</u> /					
Erythroblastose initiale (3)	18	45,5	50	48	68,5

(1) Nombre le plus bas constaté au cours de l'évolution

(2) Pour 100 éléments blancs

(3) Pour 100 éléments nucléés.

EVOLUTION	6	7	8	9	10	11
	aiguë	aiguë	chronique	aiguë	aiguë	aiguë
<u>SANG</u> / (1)						
Globules rouges	1 610 000	2 240.000	500 000	1 460 000	1 000 000	1.590 000
Diam. moyen (en μ)		8,5	8,5-9			
Val. globulaire	1	1,1	0,8	0,8	1	1,5
Réticulocytes Erythroblastes (2)	35 % 5 %	1 %	3 % 0 .. 400 %	5 % 2 %	17 % 3 % - 15 %	13 % - 37 %
Résistance (H _i osmotique (H _t)		6 : 5 3 : 3	4,5 3			7,4 : 6,6 2,4 : 2,8
Résist.mécanique " à l'acide " à la chaleur	normale					
Globules blancs	15.600	32.500	11.400	18.600	42.400	28.400
Polynéutro	53	59	40	28	58	15
polyéosino	1	4				
lymphocytes	36	31	55	53	27	58,5
monocytes	11	5	5	4	1	1
plaquettes			84.000	300.000	140.000	
Bilirubine directe		0	3,3 :	3	0	-
indirecte (en mg ‰)		7	22 : 90	7	10	20
<u>URINES</u> /						
Hémoglobininurie		+	-	+		
Urobilinurie		-	- puis +	-		- puis +
<u>MOELLE</u> /						
Erythroblastose initiale (3)	48	43	7	23,5	46	56

- (1) Nombre le plus bas constaté au cours de l'évolution.
 (2) Pour 100 éléments blancs
 (3) Pour 100 éléments nucléés.

ETUDE IMMUNOLOGIQUE

La recherche d'un substrat immunologique est indispensable au cours de tout processus hémolytique. Toutefois, ce critère n'a pas une valeur absolue, car toutes les anémies hémolytiques acquises idiopathiques ne s'accompagnent pas d'anticorps.

Cette assertion, qui est vraie chez l'adulte, l'est encore plus au cours des anémies hémolytiques infantiles. Les formes à sérologie négative sont en effet nombreuses chez l'enfant, et les problèmes non encore résolus abondent chez lui.

Ce chapitre complexe comporte trois parties. Après avoir envisagé la classification des auto-anticorps en jeu, nous exposerons le principe de leur recherche et les résultats obtenus. Enfin, dans une dernière partie, nous essaierons de faire la synthèse des divers aspects immunologiques que l'on peut actuellement individualiser au cours des anémies hémolytiques du jeune âge.

CLASSIFICATION DES ANTICORPS ANTI-HEMATIES

Les anticorps responsables des syndromes hémolytiques sont caractérisés à la fois par leur spécificité, leur nature, leur mode d'action, leur température et leur pH optima de réaction.

Définition des anticorps selon leur spécificité :

L'étude immunologique s'attache à mettre en évidence les auto-anticorps non spécifiques. En effet, selon leur spécificité, on distingue deux séries d'anticorps, les iso-anticorps et les auto-anticorps.

= Les iso-anticorps se développent vis à vis des globules rouges possédant un équipement antigénique différent de celui du sujet. Ce sont des anticorps spécifiques, n'agissant que sur les globules rouges possédant l'équipement antigénique responsable. Il s'agit d'agglutinines régulières (spécifiques des groupes O, A, B ou AB) ou d'agglutinines irrégulières hyperimmunes, dont l'iso-immunisation anti-Rh fournit le meilleur exemple.

= A l'opposé, les auto-anticorps résultent de l'immunisation du malade contre ses propres hématies. Le mécanisme en est inconnu, mais ce sont précisément eux qui interviennent dans le mécanisme de l'anémie hémolytique acquise. Lorsque ces anticorps agissent sur tous les globules rouges, qu'ils proviennent du malade ou de sujets normaux iso-groupes, ces anticorps sont en même temps des pan-anticorps non spécifiques.

Définition des anticorps selon leur nature :

On distingue :

= Les anticorps complets, qui produisent directement l'agglutination des hématies suspendues en milieu salin (c'est à dire lavées puis remises en suspension dans du sérum physiologique).

= et les anticorps incomplets, qui peuvent être libres dans le sérum ou fixés sur les hématies, mais qui sont incapables de provoquer l'agglutination de celles-ci en milieu salin. Il convient alors d'user de méthodes spéciales pour les mettre en évidence, dont le test de Coombs est la plus utilisée.

Les anticorps incomplets peuvent être bloquants, ce qui signifie qu'en se fixant sur l'hématie, ils empêchent son agglutination par un sérum complet correspondant de même spécificité. Ils peuvent être décelés eux aussi grâce au sérum antiglobuline utilisé dans le test de Coombs.

Définition des anticorps selon leur mode d'action

Les anticorps anti-globules rouges se comportent comme des agglutinines ou des hémolysines :

= les agglutinines provoquent l'agglutination des globules sans les lyser. Cette agglutination se fait directement, sans l'intervention du complément.

= Les hémolysines, au contraire, provoquent la lyse très rapide des hématies sans agglutination préalable. La présence du complément est indispensable à leur action.

Définition des anticorps selon leur température et leur pH optima d'action

= Selon leur température optima d'action, on distingue :

- des anticorps chauds, actifs à 37°
- des anticorps froids, actifs entre 0° et 37°
- des anticorps biphasiques

= Le pH optimum est surtout variable pour les hémolysines. On distingue ainsi des hémolysines neutres, basiques ou acides, ces dernières étant les plus fréquentes.

LES TECHNIQUES DE RECHERCHE DES AUTO-ANTICORPS ET LEURS RESULTATS

Nous envisagerons successivement les anticorps agglutinants et les hémolysines. Pour chacun de ces deux grands groupes d'anticorps, nous rappellerons le principe des méthodes utilisées, puis les diverses variétés d'anticorps que ces méthodes permettent d'isoler en clinique.

A/ Les anticorps agglutinants

Les anticorps rencontrés le plus souvent au cours des anémies hémolytiques acquises sont des auto-anticorps incomplets, et seule la méthode de détection des anticorps de ce type sera rappelée ici. Les techniques utilisées sont nées des recherches sur le facteur Rh et se sont considérablement développées au cours des dix dernières années.

I) Technique de recherche des anticorps agglutinants incomplets

1) Tests directs ou globulaires

Le test au sérum antiglobuline a été mis au point en 1945 par Coombs, Mourant et Race qui ont préparé chez le lapin un sérum antiglobuline humaine capable d'agglutiner les globules rouges enrobés d'anticorps humains incomplets.

Cette technique est utilisée dans la détection des iso-anticorps maternels fixés sur les globules rouges Rh + du nouveau-né atteint de maladie hémolytique périnatale. Elle a été appliquée par BOORMAN, DODD et LOUITT, - LOUITT et MOLLISON à la recherche des auto et pan-anticorps aspécifiques de l'anémie hémolytique acquise.

Par sa simplicité d'exécution et sa fidélité, ce test mérite de garder la première place dans les recherches immuno-hématologiques.

Il est plus fréquemment positif dans les anémies hémolytiques acquises de l'adulte (10 fois sur 12 dans la série de DAUSSET et VIDAL) qu'au cours de celles de l'enfant. Pratiqué dans dix de nos observations, il s'est révélé positif dans cinq d'entre elles seulement. Il convient de signaler que dans l'un de ces cas (observation n° 3), ce test s'est révélé transitoirement positif uniquement avec l'antiglobuline fabriquée à partir de sérum humain, et négatif avec l'antiglobuline préparée à partir de sérum animal. Cette dissociation est très rarement rencontrée (DAUSSET).

Au total, on peut affirmer que si la constatation d'un test de Coombs négatif ne permet nullement d'infirmer le diagnostic, sa présence reste actuellement le meilleur critère pour affirmer la nature immunologique d'une anémie hémolytique chez l'enfant. Toutefois, il faut savoir éviter certaines erreurs d'interprétation :

= un test de Coombs faussement négatif peut se produire à cause du phénomène de prozone (Van Loghem). Ce phénomène peut se rencontrer si l'on fait agir une antiglobuline très puissante sur des globules rouges faiblement chargés en anticorps. On peut ainsi observer des réactions négatives dans les premiers tubes, mais qui se révèlent positives si l'on prend soin de pousser suffisamment loin les dilutions.

= un test de Coombs "froid" sans valeur pathologique par fixation d'agglutinines froides incomplètes. Ce phénomène, dû à la fixation d'agglutinines froides incomplètes, peut se produire si le sang n'a pas été prélevé et maintenu à 37° (DACIE). Toutefois, l'amplitude des agglutinines froides peut atteindre 37° et peut donner lieu, même si toutes les précautions ont été prises, à un faux test de Coombs positif.

L'épreuve d'agglutination en plasma-albumine a été mise au point en 1945 par DIAMOND et DENTON pour la détection des anticorps anti-Rh, et a été appliquée à l'anémie hémolytique par NEBER et DATESHEK. L'agglutination des hématies enrobées d'anticorps incomplets est obtenue en les suspendant dans un milieu à forte tension colloïdale. Les résultats de cette épreuve d'exécution simple semblent toutefois moins sensibles que ceux du test de Coombs (DAUSSET et VIDAL)

L'auto-agglutination des hématies trypsinisées

Les hématies sensibilisées par un anticorps incomplet et soumises à l'action d'un anticorps protéolytique tel la trypsine, deviennent auto-agglutinables en milieu salin, sérique ou plasma-albumineux. En pratique, cette épreuve n'est actuellement employée que pour la détection des anticorps sériques. En effet, effectué sur les globules ce test est moins sensible que le test de Coombs direct, et n'est observé que dans les cas où ce dernier est fortement positif.

2) Tests indirects ou sériques

Les mêmes techniques qui décèlent les anticorps incomplets fixés sur les hématies du malade peuvent être utilisées pour la recherche des anticorps sériques.

Le test de Coombs indirect recherche dans le sérum étudié la présence d'un anticorps incomplet vis-à-vis des globules rouges compatibles. Dans un premier temps, on met en présence le sérum du malade et des iso-globules. Dans un deuxième temps, les globules rouges sont testés par le sérum antiglobuline qui les agglutine s'ils ont fixé un anticorps.

Iso-agglutination en milieu plasma-albumine

On teste le sérum du malade contre des iso-hématies compatibles suspendues à 4 % en milieu plasma-albumineux.

Iso-agglutination des hématies trypsinisées

Les isoglobules sont trypsinisés, lavés, suspendus à 2 % en milieu salin, sérique ou plasma-albumineux et mis en présence du sérum à étudier. Cette épreuve, employée dès 1937 par MORTON et PICKLES, a été étendue à l'étude des anémies hémolytiques par WRIGHT, DODD et BOURONCLE, - DAUSSET et VIDAL. Cette technique est extrêmement sensible, et peut donner parfois des résultats là où les autres tests directs sont restés négatifs (anticorps doublement incomplets de DAUSSET).

TITRAGE DES ANTICORPS.

Effectués suivant la technique habituelle des dilutions, ces titrages ont un intérêt certain pour suivre l'évolution sérologique.

Le test de Coombs direct demeure avant tout un test qualitatif. Par contre, tous les tests sériques peuvent bénéficier d'une évaluation quantitative, de même que l'épreuve directe d'agglutination en plasma-albumine.

Des précautions techniques méritent enfin d'être rappelées

= Il est indispensable de toujours pratiquer les réactions indirectes sur une gamme aussi complète que possible d'hématies de spécificité antigénique diverse, pour éliminer la possibilité d'un iso-anticorps spécifique.

= Il est conseillé d'effectuer tests globulaires et tests sériques à température variable (4°, 22°, et 37°).

= Le prélèvement initial devrait être effectué d'une façon précoce, si possible avant les transfusions. Si répétées, celles-ci peuvent en effet provoquer chez les grands anémiques l'apparition retardée d'anticorps spécifiques dont il faudra tenir compte. Les conditions de transport et de conservation du sang prélevé peuvent jouer un rôle important dans la qualité des résultats obtenus.

II) Les diverses variétés d'auto-anticorps agglutinants rencontrés

• Les anticorps complets

= Les agglutinines froides complètes, lorsqu'elles sont à un taux élevé, sont responsables du phénomène de l'auto-agglutination spontanée des hématies, décrit depuis longue date dans les anémies hémolytiques acquises par WIDAL, ABRAMI et BRULE. Mais la constatation d'un faible titre d'agglutinines froides n'a pas de valeur pathologique et se rencontre très fréquemment chez des sujets sains.

Jusqu'à 1/64, le taux peut être considéré comme normal. Une augmentation du taux des agglutinines froides peut être rencontrée en dehors des anémies hémolytiques au cours de diverses affections virales (hépatite à virus, mononucléose infectieuse). Mais c'est essentiellement au cours de certaines anémies hémolytiques acquises et des pneumonies atypiques primitives que l'on trouve les titres les plus élevés, pouvant atteindre un millionième et pouvant être considérés dans ces cas comme une cause d'agglutination et d'hémolyse (EYQUEM).

Le dosage des agglutinines froides a été effectué dans 7 de nos observations. Il s'est révélé dans tous ces cas soit nul soit très bas. Même dans le cas de l'enfant MEN... (obs. n° 3), chez qui une réaction de HIRST positive plaiderait en faveur d'une grippe A', ce taux était normal à 1/16. On sait d'ailleurs que les jeunes enfants sont de mauvais formateurs d'agglutinines froides et que celles-ci n'existent pas encore chez le nourrisson.

= Les agglutinines chaudes complètes qui n'agissent qu'à 37°, semblent exceptionnelles. Cette forme est difficile à identifier, et dans la plupart des cas, la constatation d'une auto-agglutination à 37° est en rapport avec l'existence d'une agglutinine froide à grande amplitude thermique.

Toutefois, quelques observations où l'autoagglutination était décelée à 37° ont été rapportées. Dans le cas de GASSER et HOLLANDER (1951), il s'agissait d'un nourrisson de 7 semaines, chez qui des anticorps chauds complets furent mis en évidence à côté d'anticorps incomplets.

• Les anticorps incomplets sont ceux que l'on met habituellement en évidence :

= Agglutinines froides incomplètes :

Ces anticorps non spécifiques peuvent être rencontrés chez un grand nombre de sujets normaux, et leur pouvoir pathogène reste difficile à préciser. Comme il a été signalé, leur présence peut être une source d'erreurs en provoquant un test de Coombs faussement positif.

= Agglutinines chaudes incomplètes :

Pour tous les auteurs, c'est la forme la plus fréquente d'anticorps rencontrés dans les anémies hémolytiques acquises, et celle dont le rôle pathogène est le mieux établi. Sur 54 cas d'anémie hémolytique acquise immunologique observés chez l'adulte, DAUSSET et MALINVAUD ont rencontré cette variété d'anticorps dans 47 cas.

Une telle agglutinine a été notée dans notre observation n° 8. Dans cette forme d'évolution chronique, une agglutinine chaude incomplète, fixée sur les hématies et libre dans le sérum, fut décélée chez un nourrisson de 6 mois. Elle fut retrouvée pendant plus d'un an, pendant toute la durée de l'évolution et persista encore 6 mois après la guérison clinique.

B/ Les Hémolysines

Bien que leur existence soit connue depuis bientôt 50 ans, les hémolysines posent des problèmes complexes, et leur étude est actuellement en plein remaniement.

L'existence d'hémolysines a été reconnue par CHAUFFARD et TROISIER dès 1908, dans certains ictères hémolytiques acquis. Au cours des années qui suivirent, CHAUFFARD définit les caractères sérologiques des hémolysines : elles nécessitent la présence du complément pour entraîner la lyse globulaire, elles peuvent se fixer en l'absence de complément, l'hémolyse ne se produisant que lorsqu'on recomplèmente le sérum (phénomène d'EHRlich-MORGENROTH). Enfin, elles agissent sur toutes les variétés de globules (pan-hémolysines qui ont les caractères des anticorps immuns).

Malheureusement, les observations d'"Ictères hémolysiniques" ne tenaient pas compte des groupes sanguins et des iso-hémolysines de groupe, et c'est pourquoi la découverte de ces derniers fit faire des réserves sur leur interprétation. Ce n'est qu'en 1938 que DAMESHEK et SCHWARTZ, en rapportant trois observations bien étudiées, sont venus confirmer définitivement l'existence d'hémolysines dans certaines anémies hémolytiques acquises, et précisèrent leurs caractères. Toutefois, les observations de ce type sont restées rares jusqu'à ce que des techniques récentes, introduites par DACIE et de GRUCHY aient permis de sensibiliser cette recherche jusque là décevante.

Techniques récentes de recherche des hémolysines

Ces techniques poursuivent deux buts essentiels :

= déceler grâce à certains artifices, l'existence d'hémolysines.

= affirmer que les hémolysines ainsi mises en évidence sont bien de nature immunologique. Il convient donc de les différencier, d'une part des hémolysines d'origine bactérienne, d'autre part des iso-hémolysines de groupe, dont la présence n'est pas pathologique.

Les techniques sensibilisées sont basées sur :

- 1) L'acidification du milieu : préconisée par DACIE en 1949, cette méthode décèle certaines hémolysines qui agissent mieux à un pH voisin de 6, et méritent pour cette raison la dénomination d'hémolysines acides (HEILMEYER).
- 2) La trypsinisation d'hématies normales
- 3) L'utilisation d'hématies anormalement fragiles, provenant de malade atteints d'hémoglobinurie nocturne paroxystique. Ces deux dernières techniques ont été introduites en 1951 par DACIE et DE GRUCHY.

Ces procédés ont donné de très bons résultats aux auteurs précédents ainsi qu'à Jean DAUSSET. Mais, comme le souligne ce dernier, dans certains cas on obtient uniquement une action sur des hématies

fragilisées. On peut alors se poser la question de la spécificité des réactions d'hémolyse obtenues dans ces conditions. Il faut être exigeant avant d'admettre une hémolysine décelée par ces manipulations qui exigent beaucoup de minutie et un long entraînement, ainsi que beaucoup de prudence dans l'interprétation de leurs résultats.

La présence du complément est une nécessité formelle pour l'action d'une hémolysine immunologique. Il convient donc de titrer le complément et de doser le pouvoir anti-complémentaire du sérum du malade. Ainsi, dans l'observation n° 9, le sérum possédait vraisemblablement un pouvoir anti-complémentaire. L'hémolysine, entièrement fixée sur les globules du malade ne pouvait être décelée que par l'incubation des autoglobules avec un sérum humain frais correspondant, comme le démontre le tableau qui suit :

	Incubation 18 h. à 37°	
	auto-globules	iso-globules
0,5 cc. sérum malade reconstitué par 0,5 cc. de sérum de cobaye à 1/10	-	-
Sérum témoin frais	++	-
Sérum témoin décomplémenté	-	-

L'élimination du pouvoir anti-complémentaire nécessite l'emploi d'une méthode en deux temps (GARDNER et HARRIS, J. DAUSSET) :

= Ainsi, pour mettre en évidence une hémolysine circulante, cette technique comporte :

1) La mise en contact du sérum malade avec des globules rouges normaux, entraînant la fixation de l'hémolysine sur les cellules.

2) Le remplacement de ce sérum par du sérum normal. L'hémolysine se produit alors immédiatement, comme si dans le sérum du malade existait une substance anti-hémolytique ou un pouvoir anti-complémentaire.

Ainsi dans le cas de LAMY rapporté dans la thèse de MAC-DANIEL, J. DAUSSET a mis en évidence chez un nourrisson de 2 mois, une hémolysine chaude thermostable qui se fixait sur les auto et les isoglobules en milieu acide, mais qui n'apparaissait avec évidence qu'après remplacement du sérum du malade par du sérum normal frais.

= De même, pour mettre en évidence une hémolysine fixée sur les globules rouges, cette méthode devra quelquefois être utilisée. Dans certains cas en effet, les globules rouges n'hémolysent pas dans le sérum frais du malade, mais l'hémolyse apparaît dans le sérum frais du sujet normal. Tout se passe comme si dans le sérum du malade, le complément avait été totalement consommé et manquait pour provoquer l'hémolyse des hématies ayant fixé l'hémolysine.

Cette technique s'est révélée fructueuse dans l'observation n° 4. En effet, il existait dans le sérum du malade une hémolysine chaude agissant en milieu acide directement sur les isoglobules. Par contre, les autoglobules mis en contact avec le sérum malade acidifié n'hémolysaient qu'après remplacement de ce sérum par du sérum humain frais.

Rapport des hémolysines avec le test de l'agglutination par le sérum antiglobuline.

L'on verra plus loin que l'association d'une auto-agglutinine et d'une hémolysine est possible au cours des anémies hémolytiques. Dans ces cas, la constatation d'un test de Coombs direct ou indirect positif vient signer la présence d'anticorps incomplets fixés sur les globules ou libres dans le sérum.

Mais dans certains cas, une hémolysine peut se fixer sur les érythrocytes et expliquer à elle seule la positivité d'un test de Coombs en dehors de toute agglutinine (DAUSSET).

= Ainsi, dans l'observation n° 9, l'hémolysine chaude décelée était vraisemblablement responsable d'un test de Coombs direct fortement positif.

= De même, dans l'observation n° 4 existait une hémolysine acide libre dans le sérum, qui s'accompagnait d'un test de Coombs direct et indirect positifs, de tests d'agglutination directs et indirects négatifs après trypsinisation. Ces dernières réactions étant en cas d'agglutinines incomplètes presque toujours parallèles aux tests de Coombs, on pouvait en déduire que la globuline décelée par les tests de Coombs n'était pas une agglutinine incomplète, mais bien l'hémolysine détectée par ailleurs.

Précautions techniques à observer dans la recherche des hémolysines :

Pour être complète, cette recherche doit faire varier les éléments suivants :

- = la proportion $\frac{\text{sérum}}{\text{globules}}$
- = le temps de contact
- = la température de fixation et d'hémolyse
- = le p^H
- = la quantité des hématies utilisées : anti et iso-globules intacts ou trypsinisés, hématies de malade atteint d'hémoglobinurie nocturne paroxystique,
- = la teneur en complément : sérum non traité, sérum inactivé, sérum inactivé recomplémenté,
- = la nature du complément (complément humain ou de cobaye).

Enfin, toutes les opérations devraient être effectuées avec du sérum malade prélevé et séparé strictement à 37°, et avec des globules prélevés et lavés à 37°. De plus, les ingrédients et les tubes doivent être préalablement réchauffés ou refroidis avant mélange.

Les différentes variétés d'hémolysines immunologiques aspécifiques

Pour rester classiques, nous distinguerons trois groupes, caractérisés par leur optimum thermique.

1) Les hémolysines froides

Leurs caractères ont été bien étudiés par DACIE (1950) et par SCHUBOTHE (1953)

- = adsorption sur les érythrocytes à une température inférieure à 37° (optimum à 4°)
- = l'hémolyse est provoquée par incubation à température de laboratoire, en effet, la réaction optimale se produit à 23°, l'élution de l'anticorps ayant lieu à 37°, comme l'a bien montré SCHUBOTHE.

- = elles agissent mieux en milieu légèrement acide (pH optimum 6,8 - 7)
- = enfin, elles sont thermostables et nécessitent la présence de complément aux deux phases de la réaction.

Ces hémolysines peuvent être responsables des accidents hémolytiques des pneumonies à virus.

2) Les hémolysines biphasiques type DONATH-LANDSTEINER

La fixation de l'hémolysine se fait à la phase froide et l'hémolyse se produit à la phase chaude; chacune de ces phases nécessitant la présence d'une fraction du complément. Il s'agit d'hémolysines thermostables, facilement mises en évidence par leur action sur des iso-globules normaux, et qui ne s'accompagnent pas d'agglutinins froides de titre élevé.

= classiquement, cette variété d'hémolysine s'accompagnerait constamment d'un B.W. positif et réaliserait en clinique le tableau de l'hémoglobininurie à frigore syphilitique.

= en fait, il existe un type d'hémoglobininurie paroxystique à frigore non syphilitique, où l'hémolysine est conforme au type de DONATH-LANDSTEINER (DACIE 1951). Cette forme peut être rencontrée chez l'enfant (J. DAUSSET) VAN LOGHEM, MENDES de LEON) et l'on en trouvera un cas rapporté au chapitre des formes cliniques.

3) Les hémolysines chaudes

Ces hémolysines se distinguent des précédentes par le fait qu'elles se manifestent à 37° sans aucun passage préalable au froid. Elles sont responsables de certaines anémies hémolytiques avec hémoglobininurie.

Grâce aux techniques actuelles, ces hémolysines ont pu être mises en évidence dans un certain nombre d'anémies hémolytiques avec auto-anticorps chauds incomplets : de telles hémolysines chaudes ont été identifiées dans 3 de nos observations, mais, fait particulier, il ne semble pas qu'elles se soient accompagnées d'anticorps incomplets.

Dans l'observation n° 9, (où existait une hémoglobininurie initiale) et dans l'observation n° 4, le rôle pathogène d'une telle hémolysine est très vraisemblable. Il est beaucoup plus douteux dans l'observation n° 5, où une hémolysine fugace a été décelée, libre dans le sérum et fixée sur les hématies, six mois après le début clinique, après de nombreuses transfusions justifiées par de multiples rechutes.

SYNTHESE : L'ASPECT IMMUNOLOGIQUE DES ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES DU JEUNE ENFANT

1°/ Les essais de classification :

DAUSSET et PALINVAUD (1954), distinguent chez l'adulte deux tableaux biologiques très différents :

= Quelquefois, l'augmentation du titre et de l'amplitude thermique des agglutinines froides s'associe à la présence d'une hémolysine froide.

= Le plus souvent, l'anémie est due à des agglutinines chaudes incomplètes : l'association de ces dernières à une hémolysine chaude a pu être quelquefois mise en évidence.

Si l'on essaie de transposer ces résultats à l'étude des anémies hémolytiques du jeune enfant, un certain nombre de constatations s'imposent :

= l'on sait que "le nourrisson est un mauvais formateur d'anticorps". Les immunisations que l'on rencontre chez lui sont en général d'origine passive, transmises par voie placentaire, telle la sensibilisation à l'antigène Rhésus. Les anémies hémolytiques échappent à cette règle et prouvent que l'auto-immunisation active peut se produire chez le nourrisson, et même, d'une façon exceptionnellement chez le nouveau-né (BAKK 1953). Toutes les variétés d'auto-anticorps rencontrés chez l'adulte ont pu être décrites chez le nourrisson.

= L'analyse des enquêtes immunologiques effectuées dans notre série de 11 cas fournit les résultats suivants :

- les recherches sérologiques n'ont pas été pratiquées dans un cas (obs. n° 2)

- Sur les 10 cas restants :

- = l'enquête s'est révélée totalement négative dans 4 observations

- = Dans une observation (cas n° 5), l'étude immunologique a révélé une hémolysine fugace qui rendait difficilement compte d'un tableau clinique particulièrement sévère et d'une évolution au long cours.

- = Enfin, dans 5 cas, (soit la moitié), un substrat immunologique a pu être mis en évidence :

- . une fois, il s'agissait d'une anémie hémolytique chronique avec agglutinine chaude incomplète, sans hémolysine circulante (cas n° 8)

- . Deux fois (cas n° 4 et 9), des hémolysines chaudes ont pu être mises en évidence, sans agglutinines incomplètes associées

- . Enfin dans deux cas (obs. n° 3 et 7), le test de Coombs direct seul avait été trouvé positif, mais à vrai dire, l'étude immunologique de ces observations n'avait pas été poussée et les hémolysines n'y avaient pas été recherchées.

Ni l'étude de notre série, ni l'analyse des cas publiés jusqu'à ce jour n'autorisent à établir une classification sérologique satisfaisante des anémies hémolytiques acquises idiopathiques du jeune enfant. Si le nombre d'observations publiées est en effet important, les progrès de l'immunologie sont trop récents et trop rapides pour que des comparaisons puissent être établies entre des cas étudiés à plusieurs années d'intervalle par des auteurs différents.

2°/ Le problème des formes à sérologie négative :

Alors que chez l'adulte un substrat immunologique peut presque toujours être mis en évidence (12 fois sur 15 dans la série de LEJEUNE), l'on reste frappé par le nombre important d'anémies hémolytiques du jeune enfant au cours desquelles l'enquête immunologique se révèle négative. C'était le cas dans la moitié

de nos observations (5 fois sur 10), et il s'agissait en l'occurrence d'enfants âgés respectivement de 2, 4, 10, 14 et 30 mois.

L'étude de la littérature récente consacrée aux anémies hémolytiques acquises de l'enfant permet des constatations analogues. Les cas publiés isolément sont précisément ceux où des auto-anticorps ont pu être décelés grâce aux progrès techniques. Mais dans les séries relatant plusieurs cas, l'on rencontre une proportion importante d'observations à sérologie muette.

Trois cas sur cinq de la série de MILLICHAP (1952), un des deux cas étudiés par LEJEUNE (1951) chez le petit enfant, entrent dans cette dernière catégorie. De même, R. DEBRE et Coll., qui ont observé en 1950 une série de 5 cas d'anémies hémolytiques aiguës curables survenues chez des enfants âgés entre 15 jours et 8 mois 1/2, ne relèvent qu'un seul cas où le test de Coombs se soit révélé positif. FONTAN et Coll. (1953) soutiennent que "la présence d'anticorps n'est pas habituelle chez le nourrisson".

L'interprétation de ces formes à sérologie négative ne saurait être univoque :

= Dans certains cas, il peut s'agir de formes secondaires à l'action d'une substance toxique, injectée, ingérée, voire absorbée par voie percutanée. L'on sait qu'en règle générale, les anémies hémolytiques d'origine toxique ne s'accompagnent d'aucun désordre immunologique décelable. C'est dire avec quel soin il convient de conduire dans ces formes l'enquête sur la période ayant précédé les troubles, à la recherche d'un médicament ou d'un toxique responsables. Le nombre de ces substances augmente chaque jour, et s'il est relativement facile de rattacher une anémie hémolytique à un traitement par les sulfamides ou la cryogénine, il peut être très délicat de déterminer le rôle d'innombrables substances chimiques. Si l'on admet que des quantités très faibles de toxique peuvent entraîner des troubles sur un terrain prédisposé, l'on conçoit que les colorants artificiels entrant dans la composition des aliments, des produits ayant servi au lavage des couches de l'enfant puissent quelquefois être incriminés.

= Les conditions techniques de prélèvement, de transport des échantillons du sang à examiner jouent un rôle important. Il y a grand intérêt à effectuer le prélèvement d'une façon précoce. Le sang doit être rapidement transporté au laboratoire, dans deux récipients calorifugés, l'un maintenu à 4°, l'autre à 37°. Chacun des deux récipients contiendra deux tubes : avec et sans anticoagulant. Faute de ces précautions, des désordres humoraux fugaces, facilement masqués, risquent de passer inaperçus.

= L'examen immunologique devrait être aussi complet que possible. C'est une véritable "batterie de tests" qu'il convient d'utiliser d'emblée, de façon à rechercher simultanément, par plusieurs méthodes différentes, d'une part les agglutinines et d'autre part, les hémolysines.

3°/ Le problème des anémies hémolytiques chez l'enfant

Il semble qu'un certain nombre d'anémies hémolytiques aiguës curables de l'enfance puissent être rattachées à l'heure actuelle à l'existence d'hémolysines. Dès 1940, DAMESHEK et SCHWARTZ avaient d'ailleurs suggéré que l'anémie aiguë dite de LEDERER-BRILL était peut-être une anémie hémolytique. Les techniques de recherche des hémolysines sont devenues actuellement, nous y avons insisté, à la fois très sensibles et très complexes.

Elles ne peuvent donc être recherchées que dans des centres hautement spécialisés, mais sont en revanche décollées dans un nombre croissant d'observations.

Les hémolysines peuvent être associées à des auto-agglutinines, comme c'est assez souvent le cas chez l'adulte. Mais, on l'a dit, elles peuvent exister à l'état isolé chez l'enfant. Sur nos cinq observations où l'enquête immunologique s'était révélée fructueuse, il s'agissait dans deux cas d'hémolysines isolées.

Rien ne distinguait cliniquement ces deux anémies hémolytiques des cinq observations où la sérologie était restée négative. Aussi, est-il légitime de se poser la question si un certain nombre d'anémies hémolytiques idiopathiques de l'enfant à immunologie négative ne sont pas en réalité des anémies hémolytiques méconnues. Dans ces cas, la recherche des hémolysines a pu être négligée, elle a pu être imparfaite et surtout trop tardive. En effet, très souvent, les hémolysines disparaissant rapidement de la circulation et un examen pratiqué quelques jours après le début clinique risque de les méconnaître. D'autre part, il existe peut-être une relation entre la fréquence chez l'enfant des formes suraiguës avec hémoglobinurie et la présence d'hémolysines. Il s'agit là d'une hypothèse de travail que les progrès de l'immunologie et une corrélation plus étroite entre pédiatres et biologistes permettront peut-être de vérifier.

EN CONCLUSION A CETTE ETUDE IMMUNOLOGIQUE, nous voudrions mettre en relief les données suivantes :

= La fréquence des anémies hémolytiques aiguës à sérologie négative pourrait en partie s'expliquer par l'existence d'hémolysines méconnues.

= Ces hémolysines ne peuvent le plus souvent être mises en évidence qu'à un stade précoce. Il est probable (Jean DAUSSET, communication personnelle), qu'un système de défense antihémolytique apparaît rapidement et permet la guérison. Le pouvoir anticomplémentaire du sérum parfois mis en évidence au cours des anémies hémolytiques pourrait représenter l'un des éléments de ce système de défense.

= Une conséquence pratique découle de ces considérations. La baisse ou la disparition du complément sérique consommé au cours des réactions d'hémolyse limite spontanément le processus de destruction globulaire. L'on conçoit donc que les transfusions de sang complet, en introduisant du complément, puissent entraîner la reprise du processus hémolytique. Aussi, les transfusions de globules lavés trouvent-elles dans ces formes une de leurs indications majeures.

FORMES CLINIQUES

D'installation en général brutale, accompagnée de signes hématologiques de régénération et de signes chimiques d'hémolyse, comportant un substrat immunologique souvent difficile à objectiver, l'anémie hémolytique acquise primitive peut se présenter chez l'enfant sous des aspects multiples. Pour chacune des formes, nous envisagerons son pronostic propre et les problèmes particuliers de physiopathologie qu'elle soulève.

FORMES AVEC HEMOGLOBINURIE

La tendance moderne, qui s'est révélée féconde par les travaux immunologiques qu'elle a suscités, est d'intégrer toutes les hémoglobinuries dans le cadre des Anémies hémolytiques.

= L'hémoglobinurie au cours de l'anémie hémolytique idiopathique type LEDERER-BRILL

Un certain nombre d'observations d'hémoglobinuries accompagnant un syndrome hémolytique suraigu ont été décrites en France depuis 1943, par CATHALA, PAISSEAU, BRULE, HUBER, TIXIER. Pour ce dernier auteur, il s'agirait d'un syndrome autonome.

En fait il semble bien que l'hémoglobinurie ne saurait être dissociée de l'anémie hémolytique aiguë et surtout suraiguë dont elle représente un signe essentiel et très fréquent chez l'enfant. L'hémoglobinurie traduit l'existence d'une hémolyse intravasculaire massive, l'hémoglobine n'apparaissant dans les urines que si le seuil rénal de l'élimination de l'hémoglobine est atteint. En pratique, l'hémoglobinurie apparaît au delà d'une hémoglobininémie de 1.350 mg %. Ces données sont confirmées par les travaux expérimentaux de DAMESHEK et SCHWARTZ, AUBERTIN, BESSIS. Par l'injection de quantités massives de sérum anti-érythrocytaire ou de poisons hémolysants, ces auteurs ont pu réaliser chez l'animal un syndrome de déglobulisation suraiguë avec choc, prostration, et dans les heures qui suivent, apparition d'une hémoglobinurie importante.

Les deux pôles de gravité d'une anémie hémolytique avec hémoglobinurie sont : d'une façon précoce le choc et l'anémie suraiguë, d'une façon retardée l'hyperazotémie et l'anurie. Il existe une contradiction entre ces données, l'allure volontiers suraiguë de ces formes et le pronostic favorable qui leur est attaché chez l'enfant (STATS, 1949). Il semble bien que ce pronostic dépende en grande partie du terrain et que les formes avec hémoglobinurie dont nous avons souligné ailleurs la fréquence, partagent l'évolution favorable de l'ensemble des anémies hémolytiques de l'enfant.

Sur onze de nos cas, 3 s'étaient accompagnés d'une hémoglobinurie initiale. Dans deux de ces cas, des signes d'atteinte rénale discrète et promptement régressive ont pu être mis en évidence. La guérison a été rapidement obtenue, en deux ou trois semaines dans les deux cas où l'examen immunologique s'était révélé négatif (obs: n° 1 et 7). Dans le dernier cas, où une hémolysine fixée sur les hématies avait été mise en évidence, une seule transfusion et une cure de 5 jours par l'A.C.T.H. ont été suffisantes pour obtenir la guérison en 5 semaines, malgré une déglobulisation initiale massive à 1.400.000 hématies. Sur 57 anémies hémolytiques du jeune enfant recueillies dans la littérature, 14 se sont accompagnées d'hémoglobinurie. Sur ces 14 cas, dix ont guéri rapidement, trois se sont stabilisés après plusieurs rechutes et un seul décès est à noter.

= Les hémoglobinuries paroxystiques

- L'hémoglobinurie nocturne paroxystique avec hémosidérinurie permanente ou Maladie de Marchiafava-Micheli frappe des sujets âgés entre 18 et 40 ans. Elle n'a pas été jusqu'à présent décrite chez le jeune enfant (Jean Bernard), aussi ne nous retiendra-t-elle pas.

- Par contre, l'hémoglobinurie paroxystique a frigore (maladie de HARLEY) peut atteindre l'enfant. Il s'agit de crises survenant après exposition brusque au froid ou l'immersion des mains dans l'eau glacée (test d'EHRLICH). L'émission d'urines rouge porto est précédée de frissons, de douleurs lombaires, et suivie le lendemain d'un subictère.

S'accompagnant d'une hémolysine diphasique type DONATH-LANDSTEINER ce tableau est classiquement rattaché à la syphilis. Il existe cependant des formes voisines, sans aucun stigmate de syphilis mais où le test de DONATH-LANDSTEINER est positif. Le docteur DAUSSET nous en a communiqué un cas personnel, que l'on trouvera résumé ci-dessous.

- Il s'agit d'un enfant de 2 ans 1/2 qui, sans refroidissement préalable, accuse au cours de la même journée, deux crises d'hémoglobinurie. Un dernier accès survient 48 heures plus tard. Le B.W. de l'enfant et des parents est négatif. Le taux des agglutinines froides est normal à 1/16°. Il existe un test de DONATH-LANDSTEINER très fortement positif avec les propres globules de l'enfant, mais négatif avec les globules étrangers.

FORMES AVEC ATTEINTE RENALE

- L'atteinte tubulaire est banale au cours des formes avec hémoglobinurie. Elle est manifestement secondaire à une oblitération des tubes urinifères par des dépôts d'hémoglobine et de pigments hématiques. Le plus souvent cette atteinte est discrète, se traduisant par une cylindrurie, une albuminurie transitoires, comme c'était le cas dans deux de nos observations.

Exceptionnellement, l'atteinte rénale est très grave. Elle réalise alors un tableau de néphrite hyperazotémique et anurique superposable à celui d'une néphrite transfusionnelle, et répondant aux mêmes indications thérapeutiques = exsanguino-transfusions, dialyse péritonéale.

- L'atteinte glomérulaire, pour être infiniment plus rare, n'en pose pas moins des problèmes théoriques bien plus intéressants.

Sur 12 cas d'anémie hémolytique acquise de l'adulte, DREYFUS, DAUSSET et VIDAL (1951), relèvent une telle atteinte une seule fois. Il s'agissait d'une femme de 23 ans, chez qui une azotémie à 0,55 s'accompagnait de cylindrurie granuleuse et d'hématurie microscopique. A l'autopsie, existaient des lésions de glomérulonéphrite importantes.

Dans sa thèse, Mme BUHLER rapporte deux cas analogues survenus chez des nourrissons. Dans la 1ère observation, il s'agissait d'un enfant de 8 mois qui constitua au cours d'une rhino-pharyngite une anémie hémolytique accompagnée d'une hyperazotémie à 1,85 g. et rapidement mortelle. Le test de Coombs se révéla transitoirement positif. L'autopsie révéla des lésions glomérulo-néphrite. La seconde observation concerne un enfant de 11 mois, chez qui, au cours d'un épisode rhino-pharyngé était apparue une anémie d'allure hémolytique accompagnée d'un syndrome urinaire de glomérulo-néphrite hématurique. Un test de Coombs, pratiqué tardivement il est vrai, s'était montré négatif. La guérison a été complète.

Notre observation n° 6 est superposable à ce dernier cas. Il s'agissait d'une anémie hémolytique accompagnée d'une néphrite aiguë azotémique, albuminurique, avec hématurie microscopique, survenue chez un nourrisson de 9 mois 1/2 au décours d'une rhino-pharyngite. Ici également un examen immunologique complet, pratiqué dans de bonnes conditions s'est révélé négatif, et la guérison a été rapide et complète.

L'interprétation de ces faits reste délicate :

= une pure coïncidence est peu plausible,

= le synchronisme rend peu vraisemblable la possibilité d'une lésion rénale consécutive à l'hémolyse. Il convient toutefois de tenir compte d'un mécanisme additionnel, par lequel l'atteinte hémolytique retentirait elle-même sur le rein pour en perturber secondairement le fonctionnement.

= L'hypothèse la plus séduisante est celle d'une atteinte simultanée glomérulaire et hémolytique, due à un agent pathogène commun. L'observation de GREENTHAL (1938) est à cet égard particulièrement évocatrice. Il s'agissait d'un garçon de 23 mois, chez qui le syndrome néphro-hémolytique apparut au décours d'une amygdalite. Un streptocoque hémolytique a pu être isolé par hémoculture. Mais tandis que l'infection a été jugulée en quelques jours par les antibiotiques, l'atteinte globulaire et rénale a duré plus d'un mois. Tout se passe comme si le stimulus pathogène (en l'occurrence la toxine du streptocoque hémolytique); avait déclenché une série de "réactions en chaîne" touchant simultanément les globules rouges et les glomérules rénaux. Un processus d'auto-immunisation semble bien être le "dénominateur commun" de cette double atteinte. Les travaux récents sur la consommation du complément apportent un nouvel argument à cette théorie. Nous avons insisté plus haut sur le rôle important que joue le complément dans les processus d'hémolyse immunologique. Par ailleurs, les études de LANGE (1949) de ROYER et LESTRADET (1956), ont démontré l'abaissement du taux du complément au cours de diverses néphropathies et en particulier les glomérulonéphrites. Ainsi, anémies hémolytiques acquises et glomérulo-néphrites représentant deux aspects différents des maladies d'auto-agression et d'auto-immunisation, on ne saurait s'étonner outre mesure que ces deux atteintes puissent être observées simultanément dans quelques cas privilégiés.

LES FORMES AVEC INHIBITION MEDULLAIRE ET LES FORMES AVEC ATTEINTE DES LIGNEES GRANULEUSE ET PLAQUETTAIRE.

Dans des cas non exceptionnels chez l'enfant, l'érythrolyse, dépassant son but, peut atteindre les autres lignées médullaires.

Le purpura thrombopénique peut précéder l'apparition de l'anémie. (DAUSSET et MALINVAUD), lui être associé (GASSER et HOLLANDER), ou quelquefois lui succéder (OBS. de VERGFER et Coll.)

Dans certains cas, la série granuleuse est également atteinte et une pancytopénie se trouve ainsi réalisée (DAMESHEK) /tio
L'inhibition médullaire est manifeste dans ces cas, et l'arrêt de la maturation se traduit par une pauvreté extrême en érythroblastes, dont seules les formes très jeunes, d'aspect souvent anormal sont rencontrées. Cette érythroblastopénie (GASSER) s'accompagne en règle d'une réticulocytose sanguine très faible voire nulle. Elle traduit l'absence de régénération médullaire, assombrit le pronostic et accroît les difficultés du traitement.

- PARSONS et HAWKSLEY (1933), ont rapporté 4 cas d'anémie hémolytique aiguë survenue chez des nourrissons. Deux de ces cas, où existait une réticulocytose et une hyperleucocytose marquées guérirent rapidement. Les deux cas restants, où la leucopénie et la thrombopénie s'associaient à l'absence de réticulocytose, eurent rapidement une issue fatale.

- Dans l'observation très complète de GASSER (1954), il s'agissait d'un nourrisson de 18 mois, qui un an après un épisode hémolytique aigu présenta une rechute très sévère. L'anémie, très intense s'accompagnait d'un taux élevé d'auto-anticorps libres et fixés. Dans le sang, on assistait à une disparition des réticulocytes et une leucopénie avec thrombopénie. Dans la moëlle, on trouvait seulement 1,5 % d'érythroblastes. La corticothérapie se montrant inefficace, on procéda à la splénectomie, suivie d'une cure de cortisone. Ce traitement amena le retour des réticulocytes dans le sang et des érythroblastes dans la moëlle.

- Notre observation n° 8 a posé des problèmes assez analogues. Dans cette forme clinique où une auto-agglutinine chaude avait été décelée, l'hypoplasie médullaire domina longtemps la scène. L'inhibition de la lignée rouge se traduisait par une érythroblastopénie manifeste, avec blocage de la série rouge au stade d'érythroblaste polychromatomophile, et par la très faible réticulocytose sanguine. Le premier signe de régénération a été ici l'inondation du sang par une poussée érythroblastique à 55.000 éléments.

L'interprétation de ces formes est délicate.

- Il est devenu classique d'invoquer une inhibition médullaire d'origine splénique (DAMESHEK). Mais l'anémie hémolytique hypersplénique ne constitue qu'un cadre d'attente et ne se rencontre d'ailleurs que chez l'adulte. Il s'agit d'une anémie où la pancytopénie s'accompagne d'une splénomégalie importante et où la recherche des anti-corps se révèle constamment négative. Caractère essentiel, cette forme guérirait d'une façon totale et définitive grâce à la splénectomie.

- Dans les cas où l'inhibition de l'érythropoïèse est initiale et rapidement régressive, on a pu invoquer un "choc médullaire" (DAMESHEK)

- Plus vraisemblable apparaît actuellement une explication d'ordre immunologique. Dans les cas où l'anémie hémolytique s'associe à un purpura thrombopénique, cette hypothèse a été soulevée pour la première fois par EVANS (1951). DAUSSET et MALINVAUD ont rapporté 4 cas répondant

à ce type. Dans deux d'entre eux, ces auteurs ont pu mettre en évidence des thrombo-agglutinines associées aux anticorps anti-érythrocytaires.

Dans les cas associés à une érythroblastopénie, ce mécanisme paraît également très plausible. Dans notre observation n° 8, rappelée plus haut, un "test de Coombs médullaire" a pu être observé (J. DAUSSET). L'agglutination des érythroblastes acidophiles sous l'effet de l'antiglobuline a pu être observée au microscope à contraste de phase, ce qui semble indiquer la fixation d'un auto-anticorps sur les éléments rouges en voie de formation. Cette hypothèse d'inhibition médullaire par un mécanisme humoral est également soutenue par GASSER.

En tous cas, dans ces formes de pronostic particulièrement grave la corticothérapie se trouve formellement indiquée et peut donner d'excellents résultats.

FORMES DU NOUVEAU-NE

Il s'agit de cas exceptionnels, mais dont l'intérêt doctrinal est considérable. Il est en effet abondamment prouvé que les nouveau-nés sont peu aptes à produire activement des anticorps. Les anticorps présents chez eux ont été acquis passivement par voie transplacentaire. Cette règle s'applique non seulement aux anticorps bactériens et aux antitoxines mais également aux anticorps de groupes sanguins, anti A, anti B ou anti Rh. Aussi, les deux observations d'anémie hémolytique rapportées chez des nouveau-nés méritent-elles d'être analysées.

Dans le cas d'UNGER, WIENER et DOLAN (1952), il existait à la naissance une anémie associée à un ictère, du purpura et quelques signes d'atteinte encéphalique. Le diagnostic d'érythroblastose foetale par iso-immunisation put être facilement écarté : la mère et l'enfant étaient du même groupe BRh+ et l'on ne put déceler aucun anticorps anormal dans le sérum maternel. D'autre part, le sérum de l'enfant contenait des auto-agglutinines froides à un titre supérieur à 1.000 unités. L'amélioration clinique et hématologique se produisit au cours des mois qui suivirent tandis que le taux des anticorps allait en décroissant.

L'observation de BAKX, Van LOGHEM et KLOMP (1953) est assez comparable. Des anticorps froids incomplets, actifs à la température du corps, existaient chez la mère et le nouveau-né, à un taux faible chez la mère, à un taux élevé chez l'enfant. BAKX est ainsi amené à soutenir que, dans des cas qui demeurent très rares, des auto-anticorps peuvent se former d'une façon active pendant la vie foetale ou peu après la naissance.

Exceptionnelle mais toutefois possible, chez le nouveau-né, l'anémie hémolytique primitive devient relativement fréquente chez le nourrisson de plus de deux mois. En joignant nos observations à celles de la littérature, nous relevons sur 68 cas, 11 observations survenues entre 7 semaines et le 4° mois de la vie, parmi lesquelles des auto-anticorps ont été mis en évidence dans 6 cas.

FORMES EVOLUTIVES

S'inspirant des syndrômes que l'on peut réaliser expérimentalement chez l'animal, DAMSHEK et SCHWARTZ, puis AUBERTIN ont décrit trois tableaux cliniques selon l'importance et la brutalité de l'hémolyse, et selon le caractère transitoire ou permanent de la destruction globulaire.

1/ La déglobulisation aiguë réalise le tableau le plus fréquent chez l'enfant.

2/ La déglobulisation suraiguë, avec son tableau de choc, son hémoglobinurie est volontiers rencontrée

3/ Par contre, les formes subaiguës n'appartiennent pas au jeune âge, il s'agit d'anémies à début lent et insidieux, à évolution traînante et peu bruyante bien que parfois émaillée de poussées aiguës. Ce tableau, avec son anémie relativement modérée, son ictère plus ou moins marqué, sa rate constamment hypertrophiée, correspond dans ses grandes lignes à l'ictère hémolytique acquis de HAYEM et VIDAL, et appartient en règle à l'adulte. Des formes au long cours sont possibles chez l'enfant. Mais il s'agit de formes dont l'évolution est constituée d'une succession de poussées aiguës et de rechutes plus ou moins rapprochées qui impriment à l'affection une allure chronique.

Nous décrirons donc successivement des formes aiguës et suraiguës d'une part, des formes chroniques à poussées aiguës successives de l'autre.

1) Formes aiguës et suraiguës

Ce sont les formes habituelles à l'enfance, que l'on désigne souvent sous le nom de maladie de LEDERER-BRILL. Quelles que soient les critiques que l'on puisse opposer à cette dernière dénomination, le tableau en est bien codifié, et ses traits essentiels ont été analysés au chapitre de la Sémiologie.

Rappelons simplement ici la brutalité d'installation des troubles et la rapidité de leur évolution. Dans certains cas, la mort se produit rapidement, en règle au cours des premières 24 ou 48 heures, dans un tableau de collapsus et de choc anémique que les transfusions n'arrivent pas à remonter. Il s'agit heureusement d'une éventualité fort rare, que nous ne relevons que 5 fois sur 48 observations recueillies chez le jeune enfant (soit 10 % des cas).

En règle, le pronostic est excellent. Dans ses descriptions initiales (1925 et 1930), LEDERER insistait sur l'action spectaculaire des transfusions dont une seule, deux tout au plus, seraient capables de redresser très rapidement la situation. Ce schéma est loin d'être toujours valable. Dans certains cas, des transfusions répétées sont nécessaires. Ailleurs; elles se sont révélées inefficaces voire nuisibles. Enfin, la durée d'évolution est en moyenne nettement plus longue que dans les descriptions de LEDERER. La réglobulisation initiale est souvent rapide et le nombre de 3 millions d'hématies est en règle atteint en deux ou trois semaines. Il faut attendre bien plus longtemps pour obtenir la restitution de la formule rouge ad integrum, de sorte que le délai que nécessite la réparation totale de l'anémie peut être évalué à un ou deux mois.

Par ailleurs, il n'existe aucune correspondance bien établie entre le tableau clinique et son substrat immunologique. Dans la série de MILLICHAP (1952), sur 4 cas d'anémie hémolytique aiguë curable de

de l'enfance offrant de grandes analogies cliniques, deux s'accompagnaient d'un test de Coombs direct positif, deux autres d'un test de Coombs négatif. De même, dans notre série, sur 8 cas d'anémie hémolytique aiguë curable, l'enquête immunologique s'est révélée 4 fois négative et 4 fois positive : (2 fois le test de Coombs direct seul était positif, deux fois il existait une hémolysine chaude).

2) Les formes chroniques à poussées successives

Ces formes sont, chez l'enfant, de connaissance assez récente. Toutes les descriptions remontant à plus de dix ans ont trait à des formes d'évolution aiguë et rapide, et ce n'est qu'en 1944 que DAVID et MINOT ont publié une anémie hémolytique apparue chez un enfant de 4 mois et demi et ayant duré plus de trois mois. Des rechutes successives, imparfaitement maîtrisées par les transfusions motivèrent une splénectomie qui s'avéra efficace. Les auteurs ont pu mettre en évidence dans le sérum de leur malade une acido-hémolysine qui disparut après splénectomie.

Les formes chroniques ont été longtemps méconnues chez le jeune enfant pour diverses raisons :

= pendant longtemps, ce tableau fut classé sous des étiquettes erronées. Le diagnostic le plus souvent invoqué était celui d'ictère hémolytique congénital, mais certains cas ont été attribués à l'"anémie pernicieuse fébrile" ou rangés dans le cadre actuellement si démembré de l'anémie pseudo-leucémique de Von JAKSCH-LUZET.

= il apparaît surtout que les thérapeutiques récentes, et en premier lieu l'A.C.T.H. et la cortisone, en permettent la survie de formes sévères et naguère mortelles, ont ouvert la voie à une pathologie nouvelle.

= enfin, il est tentant d'admettre mais impossible d'affirmer que le nombre de ces formes s'est réellement accru, et qu'il s'agit d'une "pathologie d'avenir".

La fréquence réelle de ces formes à poussées successives est difficile à apprécier. Deux de nos observations sur onze répondent à cette catégorie, et sur 59 observations d'anémie hémolytique du jeune enfant recueillies dans la littérature, 21 sont des formes à évolution chronique, ce qui constitue la proportion considérable de 30 %. En fait, il semble qu'une revue de la littérature moderne amène à surestimer la fréquence de ces formes. En effet, les problèmes immunologiques et thérapeutiques que posent ces observations, et l'intérêt qu'elles suscitent sont actuellement à la source de nombreuses publications, au détriment des formes aiguës rapidement curables bien mieux connues et offrant un intérêt moindre.

Le tableau clinique initial ne diffère en rien de celui des formes aiguës curables, ce qui justifie l'étude sémiologique commune tentée plus haut. La même brutalité d'installation, la même déglobulisation aiguë, les mêmes signes de régénération sanguine et médullaire, la même réponse favorable aux premières transfusions peut être observée. Mais après un intervalle libre de durée variable (un mois dans l'observation n° 8, dix jours dans l'observation n° 5), une rechute apparaît. Les rechutes successives sont plus ou moins bruyantes, plus ou moins bien influencées par les transfusions et surtout la corticothérapie qu'on leur oppose. Dans certains cas, ces rechutes prennent une allure dramatique, faisant du sujet en quelques heures un véritable moribond (obs. N° 8). A la longue,

le foie et la rate augmentent de volume, un subictère ou même des poussées ictériques se dessinent sur un fond d'anémie que ces enfants tolèrent d'une façon étonnante dans l'intervalle des poussées de déglobulisation aiguë.

Souvent, la cortisone semble freiner le processus d'une façon efficace pendant la période où elle est administrée, mais la déglobulisation réapparaît dès l'arrêt du traitement. Dans certains cas, à bout de ressources, une splénectomie a dû être pratiquée. Ses résultats sont, en l'occurrence, aléatoires, et, dans les cas les plus favorables, elle entraîne une rémission de durée variable.

Cette évolution peut ainsi se poursuivre pendant de longs mois: un an dans l'observation n° 8, dix huit mois dans notre observation n° 5. Finalement, après une dernière poussée que rien ne distingue des précédentes, une guérison stable et définitive peut être obtenue. Dans bien des cas, (en particulier dans l'observation n° 8) tout se passe comme si les thérapeutiques n'avaient pas raccourci la durée de l'affection, mais comme si elles avaient permis, grâce à leur action suspensive, de franchir une série de caps critiques, jusqu'à ce que l'extinction du processus hémolytique se soit produite spontanément.

Ailleurs, la mort survient au cours d'une rechute, quelquefois dans un tableau de diathèse hémorragique, comme dans l'observation de GASSER (1951). Comme on pouvait s'y attendre, le pronostic de la forme chronique est particulièrement grave, puisque l'évolution fatale se produisit 5 fois sur 21 observations relevées dans la littérature, soit dans 25 % des cas.

Par opposition avec les formes aiguës regressives, l'enquête immunologique se montre presque constamment positive. Sur 21 cas où les investigations sérologiques ont été effectuées, celles-ci se révélèrent fructueuses dans 17 cas. Les auto-anticorps chauds ont été décelés avec une certaine fréquence (7 cas). L'enquête immunologique ne s'est révélée totalement négative que dans 4 cas.

EN CONCLUSION, il ne semble exister aucune limite tranchée entre les formes aiguës régressives et curables des anémies hémolytiques acquises du jeune enfant, et les formes chroniques à poussées aiguës successives. Rien dans le tableau clinique initial ne permet de prévoir si une anémie hémolytique d'apparence aiguë guérira définitivement d'une façon rapide, ou si le même début brutal n'est que le prélude d'une série de rechutes. Les investigations sérologiques sont bien plus fréquemment positives dans les formes qui passent à la chronicité, mais peuvent l'être également dans les formes aiguës curables. D'ailleurs, il existe des formes intermédiaires où une ou deux rechutes rapidement curables surviennent après l'épisode initial. De plus, il est vraisemblable que la corticothérapie modifie l'évolution de certaines formes qui, sans elle, auraient connu une issue fatale (obs. n° 4).

Aussi dans toute forme d'anémie hémolytique sévère où la régénération et la réparation tardent à se produire, qui a tendance aux rechutes et qui menace de passer à la chronicité, est-il légitime de recourir à la corticothérapie. Cette thérapeutique, qui s'impose si les résultats de l'examen immunologique sont concluants, doit également être tentée dans les cas douteux, où elle prend à l'heure actuelle la valeur d'un véritable traitement d'épreuve.

P R O N O S T I C

* Nous envisagerons successivement le pronostic immédiat et le pronostic éloigné de l'affection.

PRONOSTIC IMMEDIAT

Indépendamment des modalités du traitement, il est intéressant de rechercher si une indication pronostique peut être tirée d'éléments cliniques et biologiques.

Elements cliniques

L'âge : Il est admis que le pronostic d'ensemble des anémies hémolytiques acquises primitives est nettement meilleur chez l'enfant que chez l'adulte.

D'une enquête faite avant l'ère de la corticothérapie, MILLICHAP (1950), concluait en effet à une différence sensible : 31 % de mortalité chez 62 adultes, contre 9 % de mortalité chez 32 enfants. De l'étude de 54 cas d'anémies hémolytiques acquises de l'adulte, DAUSSET et MALINVAUD (1954) concluent à une mortalité globale de 24 %. Pour 71 cas survenus au cours du jeune âge, nous relevons 10 décès, soit une mortalité globale de 14 % seulement.

Trois raisons essentielles peuvent être invoquées pour expliquer le pronostic favorable des formes rencontrées au cours du jeune âge :

- L'intensité de la régénération sanguine, sans doute expliquée par la facilité avec laquelle le système hématopoïétique de l'enfant entre en réviviscence foetale.

- La rareté des formes chroniques, dont le pronostic d'ensemble est indiscutablement plus grave que celui des formes aiguës.

- Enfin la très grande rareté des formes secondaires. En général, ces formes sont, chez l'adulte, symptomatiques d'une hémopathie maligne, dont elles partagent le pronostic.

Contrairement à ce que l'on aurait pu redouter, la mortalité au cours de la première année de la vie n'excède pas le taux général. Pour 31 cas relevés entre l'âge de 7 semaines et 1 an, il n'y eut que 5 décès, ce qui constitue un taux de mortalité de 16 %, très voisin du taux global de 14 %, signalé plus haut.

Les deux cas observés chez des nouveau-nés (BAKX, UNGER), eurent une évolution favorable.

L'hémoglobinurie

L'existence d'une hémoglobinurie devrait théoriquement représenter un signe de gravité supplémentaire pour deux raisons essentielles :

- Il s'agit le plus souvent de formes suraiguës, où le choc vient aggraver une déglobulisation initiale massive.

- De plus, les risques de lésion rénale par obstruction tubulaire et le danger d'anurie ne doivent pas être négligés.

En fait, l'expérience a prouvé que les formes avec hémoglobinurie sont chez le jeune enfant d'un pronostic très favorable (STATS, 1949) : Sur les 14 cas d'anémie hémolytique accompagnés d'hémoglobinurie que nous avons relevés, il n'y eut qu'un seul décès (soit 7 %) et 13 guérisons.

Eléments hématologiques :

- Le degré de déglobulisation initiale ne semble pas jouer un rôle pronostique majeur. La plupart des cas où l'anémie était égale ou inférieure à un million d'hématies ont guéri sans difficulté. (Obs n° 10).

- Par contre, les formes où font défaut les signes de régénération sont d'un pronostic réservé. Telles sont les formes avec absence de réticulocytose sanguine, avec faible réaction érythroblastique, voire érythroblastopénie (GASSER). Les formes avec leucopénie, avec thrombopénie (PARSONS et HAWKSLEY; EVANS et DUANE) sont très graves non seulement parce qu'elles traduisent la diffusion du processus immunologique, mais aussi parce que la mort peut survenir dans un tableau de purpura et d'hémorragie (Cas de GASSER, 1951).

Eléments d'ordre immunologique

Aucun argument formel d'ordre pronostique ne saurait être tiré de l'existence ou de l'absence d'auto-anticorps. Dans les formes aiguës curables, l'enquête immunologique se révèle positive à l'heure actuelle dans la moitié des cas environ.

Par contre, elle s'avère positive dans presque toutes les formes à rechutes multiples et à poussées aiguës successives.

- De l'étude de 12 cas d'anémie hémolytique acquise de l'adulte, DAUSSET et VIDAL concluent que le degré de sensibilisation des globules et le titre de l'auto-anticorps dans le sérum semblent sans rapport étroit avec l'hémolyse. Cependant, les formes les plus graves ont été celles où les tests sériques ont été négatifs (à l'exception de l'iso-agglutination des hématies trypsinisées) et les tests globulaires très puissants. Le tableau immunologique de notre observation n° 8 semble confirmer cette thèse.

- L'intensité des tests sérologiques est loin d'être parallèle à l'évolution clinique. (SACKS et WORKMAN, 1952). Toutefois, les guérisons s'accompagnent, à échéance souvent retardée, de la disparition de tous les résultats positifs (DAUSSET et VIDAL).

Il est difficile de tirer un argument pronostique de la nature des anticorps décelés. Toutefois, l'on sait que, chez l'adulte, les formes idiopathiques avec anticorps chauds comportent un pronostic particulièrement grave. "37% de mortalité dans la série de DAUSSET et MALINVAUD). De même, l'analyse de 147 cas de la littérature a révélé à SACKS et WORKMAN une rémission dans 53 à 55 % seulement des cas de ce groupe. La présence d'anticorps chauds dans 7 des 17 cas d'anémie hémolytique

d'évolution chronique relevés au cours de jeune âge amène à penser que la constatation d'auto-anticorps chauds, constitue chez l'enfant comme chez l'adulte, un indice de gravité.

Eléments pronostiques tirés de l'allure évolutive

Il est évident que le pronostic des formes chroniques à rechutes successives est nettement plus grave que celui des formes aiguës, le plus souvent rapidement curables. Le tableau ci-dessous en fournit l'illustration. On notera que d'une étude statistique de 100 cas relevés jusqu'à 1951, MERLI conclut également à une mortalité globale de 10 % au cours des formes aiguës.

	FORMES AIGUES		FORMES CHRONIQUES	
	Guérisons	décès	Guérisons ou rémissions stables	décès
Cas recueillis dans la littérature	33	5	16	5
Cas personnels	9	0	2	0
TOTAL :	42	5	18	5
	=====		=====	
	47 cas avec 10 % de mortalité		23 cas avec 22 % de mortalité	

PRONOSTIC ELOIGNE

Il est difficile d'avoir une appréciation d'ensemble sur le pronostic éloigné de l'affection chez l'enfant.

- Les divers cas sont difficilement superposables,
- seuls les plus récents ont bénéficié d'une étude immunologique et de la corticothérapie.

- Le recul est encore insuffisant pour juger de l'efficacité à longue échéance de la thérapeutique hormonale. En théorie, une observation de plusieurs années devrait être poursuivie avant que l'on puisse parler de guérison définitive. Envisageant ce problème chez l'adulte, WALDENSTROM (1950) rapporte un cas qui rechuta 2 ans 1/2 après une splénectomie et un autre qui montra une tendance à la rechute après une rémission d'un an. 2

En fait, bien que beaucoup de malades aient été perdus de vue il semble qu'un certain optimisme soit permis chez l'enfant. Les rechutes ont tendance à se produire lors des premières semaines ou, tout au plus, lors des premiers mois, et passé ce délai, il y a tout lieu d'espérer une guérison définitive. Six de nos malades, atteints d'une forme aiguë ont été revus dans un intervalle de 3 mois à 1 an après l'épisode initial. Leur guérison paraissait se maintenir.

Dans les formes chroniques, une circonspection bien plus grande s'impose. Notre malade n° 8, qui était atteint d'une anémie hémolytique à anticorps chauds particulièrement grave, ayant duré 1 an, maintient sa guérison depuis 3 ans 1/2 à l'heure actuelle.

En conclusion, il semble que la désensibilisation de l'organisme puisse demander un temps extrêmement variable, de quelques semaines à plusieurs années. (DAUSSET et MALINVAUD). Mais une fois obtenue, elle est totale, et la guérison reste définitivement acquise.

°
° °

PHYSIOPATHOLOGIE

Les anémies hémolytiques acquises de l'enfant posent de multiples problèmes de physiopathologie, qui sont loin d'être résolus à l'heure actuelle.

Trois d'entre eux seront envisagés ici :

- = le mécanisme et les conséquences de la destruction globulaire
- = les facteurs étiologiques entrant en jeu
- = la pathogénie de l'auto-immunisation et du processus hémolytique

LE MECANISME DE L'HEMOLYSE ET SES CONSEQUENCES

Les éléments en jeu

Contrairement aux anémies hémolytiques congénitales où les troubles tirant leur origine d'une altération primitive du globule rouge, ce sont les désordres sérologiques qui priment au cours des anémies hémolytiques acquises. Nous envisagerons successivement : le rôle pathogène des auto-anticorps en jeu, le rôle de la rate et du système réticulo-endothélial, enfin les altérations globulaires qui sont la conséquence de ces désordres.

Les auto-anticorps ont pour action de fragiliser et de détruire un globule rouge primitivement sain.

Les agglutinines provoquent l'agglutination des érythrocytes qui seront ensuite lysés d'une façon secondaire.

Les auto agglutinines complètes agissent en milieu salin; et peuvent provoquer l'agglutination des hématies *in vivo*.

Elles sont de constatation plus rare que les agglutinines incomplètes qui nécessitent, pour entraîner l'agglutination *in vitro*, l'adjonction d'une congutinine (WIENER), apportée par l'albumine bovine ou le sérum humain. Ces anticorps se fixent sur les globules rouges et peuvent être agglutinants *in vivo* grâce à une congutinine plasmatique.

S'il est facile de déceler les anticorps agglutinants, aucune des hypothèses qui leur attribuaient l'hémolyse intra-vasculaire n'est parfaitement valable. L'absorption d'anticorps à la surface de l'hématie pourrait :

= favoriser l'érythrophagocytose, les agglutinines agissant alors comme des opsonines.

= gonfler l'hématie discoïde normale en un sphérocyte susceptible d'occluser lors de la traversée des réseaux capillaires viscéraux, et essentiellement spléniques.

= auto-agglutiner les globules rouges en amas microscopique qui vont être arrêtés et lysés dans les mailles du système réticulo-endothélial et dans les sinus spléniques.

Bref, les auto-agglutinines provoquent une hémolyse intratissulaire essentiellement intrasplénique, relativement lente et progressive, provoquant une libération de bilirubine indirecte (DAUSSET).

Les hémolysines lysent les globules rouges *in vitro* comme *in vivo*, sans agglutination préalable. Les hémolysines de nature auto-immune n'agissent sur les globules rouges qu'en présence de complément.

Ce caractère fondamental les distingue des poisons chimiques (saponine, phénylhydrazine) ou microbiens (toxine du *perfringens* ou du streptocoque hémolytique) qui détruisent directement l'hématie.

Aussi, les modifications qualitatives ou quantitatives du complément sérique sont-elles primordiales dans le déclenchement et l'entretien des troubles. Ainsi il existe dans certains cas un pouvoir anticomplémentaire du sérum (obs. n° 9) ou un pouvoir antilytique qui limite le processus hémolytique. On conçoit que, dans ces conditions, une transfusion de sang frais qui introduit *in vivo* des quantités importantes de complément puisse paradoxalement entraîner une exacerbation de l'hémolyse.

En tous cas, les hémolysines entraînent vraisemblablement une hémolyse vasculaire massive et immédiate. L'hémoglobine, libérée d'une façon brutale, s'accumule dans le plasma. Lorsque le taux de 1.300 mg. par litre se trouve atteint, le seuil rénal est dépassé et l'hémoglobine apparaît dans les urines.

Ainsi, l'on peut actuellement admettre le schéma suivant : les hémolysines entraînent une hémolyse intravasculaire brutale et massive, provoquant l'apparition d'une hémoglobinurie : à l'opposé, les agglutinines sont la cause d'une hémolyse plus lente et plus progressive, siégeant au sein des tissus, et provoquant la libération de pigments. En fait, ces deux mécanismes peuvent se trouver associés lorsqu'il y a coexistence d'agglutinines et d'hémolysines.

Le rôle de la rate et du système réticulo-endothélial

Le rôle de la rate est diversement apprécié :

= Pour certains (DAMESHEK), la rate exercerait une action lytique sur les cellules d'une ou de plusieurs lignées, dont témoigneraient des images d'érythrocytolyse et d'érythrophagocytose intrasplénique.

= Pour d'autres (DOAN et EVANS), la rate hypertrophiée serait le siège d'une stase et d'une destruction des éléments figurés du sang, passés dans le tissu splénique à travers les pores des capillaires dilatés.

= Enfin, pour certains, la rate exercerait une influence inhibitrice sur la moëlle osseuse, empêchant la maturation cellulaire et interdisant la "sortie" des éléments figurés du sang. C'est l'action "antidiabétique" d'ABRAMI.

Les travaux d'ABRAMI et FRUMUSAN, de DAMESHEK ont ainsi mis en relief la notion actuellement discutée "d'hypersplénisme" et HEILMEYER, le premier, a insisté sur l'hypersplénisme au cours des anémies hémolytiques. L'entité que constitue l'anémie hémolytique hypersplénique a été récemment étudiée par DAUSSET, CAROLI et FARAF (1952), qui en ont fixé les traits essentiels : grosse rate, pancytopenie, absence

d'anticorps, raccourcissement de la durée de survie des hématies transfusées, enfin et surtout guérison rapide et constante grâce à la splénectomie. Mais nous avons déjà dit qu'il s'agit là d'un cadre provisoire et qu'en tous cas, l'anémie hémolytique hypersplénique n'existe pas chez l'enfant.

Le rôle de la rate au cours des processus hémolytiques acquis du jeune âge reste bien difficile à délimiter. La splénomégalie est en effet inconstante et le plus souvent modérée. Les constatations histologiques sont souvent décevantes. Tel fut le cas de l'observation n° 8, où l'on fut amené à pratiquer une splénectomie après 6 mois d'une évolution très grave. L'examen anatomo-pathologique ne révéla qu'une légère hyperplasie fibreuse diffuse de la pulpe rouge. Dans des cas semblables, le rôle de la rate apparaît relativement modeste. De plus, la rate est loin d'être le seul viscère riche en cellules réticulo-endothéliales, et le rôle du foie ne saurait être sous-estimé.

Les modifications globulaires :

L'adsorption d'auto-anticorps (agglutinines et quelquefois hémolysines) à la surface des hématies entraîne des modifications importantes de la membrane cellulaire. C'est ainsi que s'expliquent les altérations secondaires de la morphologie du globule rouge (sphérocytose) et l'augmentation de sa fragilité.

= la sphérocytose n'est nullement l'apanage des anémies hémolytiques congénitales, comme le croyaient NAEGELI, GANSSLEN, SCHRAMMECK. Le sphérocyte est un globule déformé, fragilisé et prêt à éclater. Sa résistance est diminuée et sa durée de vie raccourcie.

= De même, l'augmentation de la fragilité globulaire, qui reste un des tests essentiels de l'ictère hémolytique congénital, peut être rencontrée au cours de l'anémie hémolytique acquise.

Dès 1938, DAMESHEK et SCHWARTZ, en réalisant une anémie hémolytique expérimentale par l'injection de sérum antiglobulaire à l'animal, ont démontré que sphérocytose et diminution de la résistance osmotique peuvent être rencontrées au cours des processus hémolytiques acquis. Il s'agit toutefois de troubles transitoires, régressant avec la poussée hémolytique, et rarement aussi intenses qu'au cours de la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD.

Des tests plus sensibles que celui de la résistance en milieu hypotonique ont pu démontrer, dans un nombre croissant d'anémies hémolytiques acquises, la fragilité des globules en état pré-hémolytique : test de la résistance à l'acidité, et surtout test de la résistance à l'agitation mécanique, qui réalise semble-t-il des conditions plus proches de celles rencontrées in vivo.

Les conséquences de l'hémolyse pathologique

Conséquences cellulaires

Les forces de l'hémolyse dépassant les possibilités de l'hémoformation, l'anémie apparaît. A son tour, l'anémie stimule les centres hémoformateurs. Il en résulte une réaction de régénération intense, que traduisent la réticulocytose sanguine et l'érythroblastose médullaire. Dans certains cas, le mécanisme empêchant le passage des cellules immatures se trouve débordé, et des érythroblastos font irruption dans le sang, quelquefois en quantité considérable.

Par une véritable "réaction d'entraînement", les autres lignées médullaires peuvent participer au processus régénératif (DAMESHEK). Ainsi, une hyperplaquettose a pu être constatée. Mais surtout, cette réaction d'entraînement rend compte de la leucocytose polynucléaire si fréquemment rencontrée, pouvant atteindre les chiffres considérables de 100.000 globules blancs, et pouvant s'accompagner d'une légère myélocytose sanguine.

Les conséquences humorales de l'hémolyse sont facilement rattachées à la transformation et à l'élimination des pigments sanguins libérés.

= En cas d'hémolyse brutale et massive, l'hémoglobinémie et l'hémoglobinurie sont les deux conséquences majeures.

= En cas d'hémolyse plus lente, les pigments sont retrouvés :

- dans le sang sous forme de bilirubine indirecte
- dans les urines sous forme d'urobilin
- dans les selles sous forme de stercobilinogène

Il a été montré plus haut que l'augmentation de la bilirubine indirecte est très inconstante, que l'urobilinurie est très fréquente mais peu spécifique, que l'élimination accrue de stercobilinogène fécal est un test de très grande valeur, mais de réalisation difficile et d'interprétation quelquefois délicate.

Les troubles du métabolisme du fer ont surtout un intérêt doctrinal et constituent théoriquement un excellent critère de la destruction globulaire, au même titre que la libération du pigment hématique.

= L'élévation de la sidérémie au-dessus du taux normal de 120 gamma peut être constatée. Cet examen aurait un grand intérêt si les difficultés du dosage ne lui enlevaient pas sa valeur pratique.

= Une hémosidérinurie passagère a pu être notée au cours de certaines poussées hémolytiques aiguës. Elle se distingue sans difficulté de l'hémosidérinurie importante et permanente qui accompagne l'hémoglobinurie nocturne paroxystique.

LES FACTEURS ETIOLOGIQUES

Nous envisagerons successivement le rôle du terrain, des facteurs allergiques et des infections, essentiellement virales.

Le facteur constitutionnel

L'hypothèse autrefois défendue par NAEGELI, VAUGHAN, HEILMEYER, d'un état hémolytique constitutionnel latent qui se révélerait par une crise hémolytique aiguë ne peut être soutenue à l'heure actuelle.

Toutefois, il ne convient pas de sous-estimer le rôle du terrain chez l'enfant. Il est frappant de constater que la période de la vie où se rencontrent si fréquemment les anémies hémolytiques d'origine toxique, est précisément celle où se situent les anémies hémolytiques aiguës curables idiopathiques. La susceptibilité à des agressions variées toxiques, allergiques ou infectieuses, joue peut-être son rôle.

Un mécanisme allergique a trouvé quelques défenseurs. Des antécédents d'asthme (PARSONS), d'eczéma (BRENNER) et d'urticaire ou de prurigo (WEIL et SCHREIBER, notre observation n° 7), de vomissements cycliques (BAXTER) sont en effet notés chez certains enfants. Une observation

restée unique relate la survenue d'une anémie hémolytique 5 jours après une perfusion de plasma suivie de choc transfusionnel (BONNEL, 1940). De même, sont restées isolées les deux observations de HERWEG (1949) qui relatent la survenue de deux cas d'anémie hémolytique aiguë chez des enfants âgés respectivement de 10 et 7 mois. Le premier 9 jours après une vaccination antidiphtérique, le second deux jours après une injection de sérum antioquelucheux.

Les affections allergiques constituant chez l'enfant un cadre très vaste et souvent mal limité, il est toutefois légitime de se demander si dans certaines des observations précédemment citées il ne s'agit pas d'une simple coïncidence.

L'étiologie infectieuse a été l'une des premières invoquées. En effet, LEDERER croyait à l'origine infectieuse de l'affection qui porte son nom, en raison de la fièvre et de l'importante leucocytose à polynucléaires. On sait aujourd'hui que ces signes sont simplement la conséquence du processus hémolytique aigu.

Une infection à germes figurés a été invoquée, mais son rôle est difficile à préciser (GASSER). Certes une septicémie ou une septicopyohémie due au streptocoque hémolytique, à *E. coli*, ou à anaérobies (*Perfringens*), peut être directement en cause dans un processus hémolytique. Mais dans bien des cas, il est difficile d'apprécier :

- l'action de grandes quantités d'endotoxine bactérienne libérée d'une façon plus ou moins brutale.

- Les modifications humorales produites par un mécanisme endogène en réponse à l'infection. Cette dernière explication semble plausible dans beaucoup d'observations où l'infection étant rapidement jugulée, le processus hémolytique continue à évoluer pour son propre compte.

Ainsi, dans notre observation n° 4, l'hémolyse apparut au décours d'une ostéomyélite staphylococcique du maxillaire supérieur en voie de guérison. L'identification d'une acido-hémolysine plaide fortement dans ce cas en faveur d'un processus endogène.

Diverses observations peuvent être citées à l'appui de cette thèse :

- = PARSONS et HAWKSLEY (1933) : enfant de 21 mois, abcès du cou, puis de l'aile du nez ayant précédé de dix jours un processus hémolytique fortement leucopéniant et thrombopéniant, ayant entraîné une mort rapide.

- = GREENTHAL (1938) : observation, déjà citée, d'un enfant de 23 mois chez qui un syndrome néphro-hémolytique apparut au cours d'une amygdalite. Un streptocoque hémolytique put être isolé par hémoculture. Mais tandis que l'infection put être rapidement jugulée, l'anémie hémolytique continua à évoluer pendant plus d'un mois.

- = CLEMENT et Coll. (1944) : enfant de 4 ans. Anémie hémolytique sévère avec hémoglobinurie, au cours de laquelle se révéla un abcès sous-phrénique gauche à Ramosus. Il existait dans le sang une agglutinine froide très puissante.

- = KONRAD (1944) : enfant de 4 ans. Anémie hémolytique apparue au cours de l'évolution d'un abcès appendiculaire.

- = BERNHEIM, JEUNE et GRENOT (1949) : Nourrisson de 7 semaines. Anémie hémolytique aiguë curable apparue au décours d'un abcès de la cuisse, dont le germe ne put être isolé.

L'infection virale est souvent invoquée à l'heure actuelle, mais bien rarement démontrée.

= L'anémie hémolytique peut survenir au cours d'affection virales bien caractérisées

Au cours et surtout au décours des pneumonies atypiques primitives, dont l'origine virale est très vraisemblable, on peut observer une anémie hémolytique. Celle-ci survient généralement au cours de la seconde semaine de l'infection, au moment où le taux des agglutinines froides est le plus élevé. Toutefois, l'hémolyse n'apparaît que dans les cas où l'amplitude thermique de l'agglutinine est suffisante pour être active à la température du corps. De plus, le taux de l'agglutinine doit être très élevé pour que celle-ci puisse être incriminée, et doit atteindre au moins 1/100 (EYQUEM) ou 1/3.000 (MAIER).

= Dans l'infection grippale, en particulier à virus A', un taux très élevé d'agglutinines froides peut entraîner les mêmes troubles. Rappelons que chez le jeune enfant, les agglutinines froides sont en règle absentes ou existent à un taux très faible. Ainsi dans notre observation n° 3, l'anémie hémolytique apparut au cours d'un épisode grippal A', mais le taux des agglutinines froides était très bas (1/16ème); alors que le test de Coombs direct s'était révélé transitoirement positif faisant entrevoir un processus d'auto-immunisation.

= Au cours d'autres infections virales, des anémies hémolytiques ont pu être décrites : varicelle (BOBOLLA, et BARQUET 1953), hépatite épidémique (HEILMEYER et MATTHES), mononucléose infectieuse (APELMAN, PAPPS, et WIENER, ZOUDENDYK et GEAR). Des anticorps incomplets ont pu être mis en évidence dans certains de ces cas.

= Une infection respiratoire mal définie est très fréquemment retrouvée dans les antécédents immédiats de ces malades : dans 6 de nos observations sur 11, dans 40 % des cas pour EYQUEM. Il s'agit d'affection d'allure infectieuse, épidémique et saisonnière, d'étiologie vraisemblablement virale. La fréquence de ces antécédents chez les enfants atteints d'anémie hémolytique acquise plaide contre une simple coïncidence de même que les observations où des infections respiratoires à répétition rythment les poussées hémolytiques (cas de BEREY et WATSON, 1951, cas de GASSER, 1954).

= Le virus de NEWCASTLE. Un grand retentissement a été causé par les publications de MOOLTEN et CLARK (1952). Ces auteurs réussirent à isoler et à identifier le virus de la maladie de Newcastle au cours de plusieurs cas d'anémie hémolytique en apparence semblables aux formes classiques d'anémie hémolytique acquise.

Le virus de Newcastle semble très répandu chez les mammifères chez qui il vit en saprophyte où donne une infection inapparente. MOOLTEN et CLARK admettent que le virus peut exister chez l'individu sain et peut se multiplier à l'occasion de stimuli non spécifiques ou d'une diminution de la résistance de l'organisme, déterminant alors une hémolyse. Cette séduisante hypothèse qui pourrait rendre compte du mécanisme des anémies hémolytiques acquises idiopathiques n'a cependant pas pu être confirmée par les travaux ultérieurs (EYQUEM et DAUSSET 1952). De même, DAMESHEK (1954) formule de grandes réserves quant à la signification réelle d'un virus constaté au cours des anémies hémolytiques acquises.

- En conclusion :

L'étiologie virale de la majorité des anémies hémolytiques primitives est loin d'être prouvée à l'heure actuelle. Dans les rares cas où un virus a pu être mis en évidence, la preuve n'a pas été apportée qu'il est effectivement l'agent pathogène responsable, et non pas un germe de sortie ou un saprophyte inoffensif.

Même si l'étiologie virale était un jour prouvée, il n'en reste pas moins qu'elle ne saurait englober la totalité des cas. Il semble en effet prouvé que des agressions variées peuvent entraîner par un processus endogène l'apparition d'une anémie hémolytique.. Ainsi, les brûlures graves peuvent être responsables d'un syndrome hémolytique avec hémoglobinurie, dont le mécanisme précis n'est pas connu, mais dans lequel des hémolysines ont pu être mises en évidence (MAIER). On ne peut non plus totalement négliger le rôle du terrain et d'éventuels facteurs allergiques.

PATHOGENIE DU PROCESSUS HEMOLYTIQUE

Il est certain que la nature intime du processus d'auto-immunisation nous échappe totalement, et que la signification même des auto-anticorps nous est actuellement inconnue. Nous nous contenterons de résumer très rapidement les principales theories émises

Mécanisme de formation des auto-anticorps

L'isosensibilisation est un phénomène bien connu, qui est reproduit expérimentalement, et dont l'iso-immunisation Rh fournit une belle démonstration.

Par contre, pour expliquer l'auto-sensibilisation, on en est réduit à deux hypothèses essentielles, toutes deux bien fragiles (STATS et WASSERMANN)

- A la suite d'une infection virale, d'une agression quelconque, d'une prolifération tissulaire (réticulose, lymphogranulomatose) leucémie lymphoïde), des globulines anormales pourraient être produites jouant le rôle d'anticorps. Cet anticorps serait adsorbé à la surface du globule rouge, dont il augmenterait la fragilité en modifiant sa structure.

- Dans l'autre hypothèse, un virus ou tout autre agent pathogène, déterminerait directement une modification physicochimique de la membrane cellulaire des hématies. Le globule rouge, ainsi altéré, deviendrait auto-antigénique, entraînant la formation d'auto-anticorps et la production d'une véritable série de "réactions en chaîne".

Signification des auto-anticorps

Comme le soulignent TZANCK et DAUSSET (1952), les tests sérologiques ne sont que le reflet d'un processus immunologique bien plus vaste qui n'est encore que soupçonné. Ainsi, une anémie hémolytique peut être rencontrée au cours de maladies du collagène : périartérite noueuse (DAMESHEK et ROSENTHAL, 1951) lupo-érythémato-viscérinite maligne (DUBOIS, 1952). A l'inverse, diverses affections dans lesquelles le processus hémolytique fait défaut, peuvent s'accompagner de réactions sérologiques dévoilant un auto-anticorps incomplet : rhumatisme articulaire aigu, glomérulo-néphrite, lupus érythémateux.

EN CONCLUSION :

Les difficultés d'interprétation du processus hémolytique, considérables chez l'adulte, s'accroissent encore chez l'enfant. Nous ignorons l'étiologie des cas où des auto-anticorps ont pu être mis en évidence. Nous ignorons l'étiologie et la pathogénie des cas, assez fréquents chez l'enfant, où l'examen immunologique pratiqué dans de bonnes conditions, s'est révélé négatif.

- Ainsi groupées dans un cadre d'attente, les anémies hémolytiques primitives de l'enfant méritent bien le terme d'idiopathiques. On peut cependant soutenir qu'elles représentent une réponse de l'organisme à des agressions variées et non spécifiques et qu'elles sont un des aspects de ces maladies d'auto-agression que nous avons appris à mieux connaître au cours des dernières années.

- Elles viennent ainsi se ranger dans le cadre qui groupe les maladies dites du collagène, qui peuvent également s'accompagner d'auto anticorps et même se compliquer d'hémolyse, et peuvent également être influencées par la corticothérapie.

- Le terrain (avec tout ce que cette notion comporte d'imprécis) semble jouer un rôle important, ce qui explique peut-être que les syndrômes hémolytiques aigus primitifs se rencontrent électivement au cours du jeune âge.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nous suivrons le plan suivant :

I - FORMES AIGUES

- Diagnostic des signes cliniques
 - = diagnostic d'un état d'allure infectieuse
 - = diagnostic d'une hémoglobinurie
- Diagnostic des diverses anémies graves
 - = l'anémie post-hémorragique
 - = la leucose aiguë
 - = l'érythromyélose aiguë de DI GUGLIELMO
- Diagnostic des autres anémies hémolytiques :
 - A) Troubles inhérents au globule rouge :
 - = Maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD
 - = Les autres anémies hémolytiques constitutionnelles
 - B) Troubles extrinsèques au globule rouge
 - = d'origine immunologique : incompatibilité Rhésus
 - = d'origine infectieuse : microbienne
parasitaire
virale
 - = d'origine toxique : sulfamides
P.A.S.
Phénylsemicarbazide
 - = d'origine toxi-allergique : le favisme
 - C) L'hémolyse aiguë familiale

II - DIAGNOSTIC DES FORMES CHRONIQUES A POUSSÉES AIGUES SUCCESSIVES

- 1) Les diagnostics rarement soulevés :
 - = l'anémie de Biermer
 - = l'anémie pseudo-leucémique de Von Jacksch-Luzet
- 2) Le diagnostic difficile
 - = l'ictère hémolytique congénital

DIAGNOSTIC DES FORMES AIGUES

Diagnostic de certains signes cliniques

= Diagnostic d'un état d'allure infectieuse :

Dans certains cas, l'existence d'une température élevée, d'une altération grave de la conscience pouvant aller jusqu'au subcoma, la constatation d'une polynucléose neutrophile importante peuvent en imposer pour le début d'une maladie infectieuse, d'autant plus qu'un subictère, une splénomégalie, sont fréquents au cours des septicémies. La prépondérance de l'anémie sur les autres symptômes représentera dans ces cas un argument en faveur d'un syndrome hémolytique. Cependant, le problème est compliqué par la possibilité d'anémie hémolytique au cours d'un processus infectieux, telle une septicémie à *Perfringens* ou à *Streptocoque hémolytique*.

= Diagnostic d'une hémoglobinurie

- Il est essentiel de différencier hémoglobinurie et hématurie. Très souvent l'émission d'urines rouges fait évoquer chez l'enfant le diagnostic de *néphrite hématurique* (obs. n° 9). L'absence d'hématies dans le culot de centrifugation des urines ou leur présence en très faible quantité élimine l'hématurie, tandis que la réaction de ROLLAND, en démontrant la présence de sang, confirme l'hémoglobinurie. Il convient toutefois de ne pas méconnaître l'association, rare mais possible (obs. n° 6) de *néphrite hématurique* et d'anémie hémolytique.

- Il peut quelquefois être nécessaire de différencier la forme hémoglobinurique de l'anémie hémolytique aiguë de la première poussée d'une hémoglobinurie paroxystique. L'hémoglobinurie nocturne paroxystique de MARCHIAFAVA-MICHELI paraît absolument exceptionnelle chez l'enfant. Par contre, la première attaque de l'hémoglobinurie nocturne paroxystique a frigore doit être discutée. En fait, la crise est le plus souvent déclenchée par le refroidissement et l'anémie consécutive est modérée. Enfin, la mise en évidence facile d'une hémolysine diphasique du type DONATH-LANDSTEINER viendra lever tous les doutes.

Diagnostic des anémies graves

= Les hémorragies capables d'entraîner une anémie aussi profonde sont en général évidentes. On en recherchera les signes, on évitera de méconnaître une hémorragie interne non extériorisée, en particulier intestinale, en pratiquant un toucher rectal.

= La leucose aiguë est souvent le premier diagnostic que l'on évoque devant un enfant anémique, fébrile, quelquefois algique (obs. n° 2 et 11). Quelques adénopathies, voire des hémorragies peuvent être rencontrées au cours de l'anémie hémolytique aiguë. Seule, la ponction médullaire écarte la possibilité de leucose en révélant une hyperplasie normoblastique polymorphe et non exclusive de la moëlle hémolytique.

Le problème est compliqué par la possibilité de très rares anémies hémolytiques préleucosiques (TESTARD), pouvant précéder de quelques semaines ou de quelques mois l'apparition du processus malin.

= L'érythromyélose aiguë ou Maladie de Di GUGLIELMO peut être rencontrée au cours du jeune âge et possède en commun avec les syndrômes hémolytiques aigus, la fièvre, la splénomégalie, la profonde anémie, l'érythroblastose sanguine et médullaire. En faveur de la Maladie de Di GUGLIELMO, on invoquera les anomalies morphologiques des érythroblastes et l'arrêt de leur maturation avec hiatus érythémique.

Diagnostic des autres anémies hémolytiques

On arrive en général très rapidement au diagnostic d'anémie par hémolyse. Avant de pouvoir affirmer que l'on se trouve en présence d'un processus acquis primitif et idiopathique, il convient d'écarter les autres variétés d'anémies hémolytiques. Pour résoudre ce problème quelquefois difficile, l'on s'aidera du contexte clinique : anomalies morphologiques ou squelettiques, antécédents hémolytiques personnels et familiaux, notion d'un processus infectieux ou de l'absorption de substances hémolysantes, et des examens de laboratoire : altérations érythrocytaires, résultats des investigations immunologiques.

L'on parvient ainsi à distinguer deux grands groupes d'anémies hémolytiques : les formes où le trouble, en général congénital, est inhérent au globule rouge et peut être considéré d'ordre malformatif, - et d'autre part les anémies hémolytiques où les influences extérieures ont altéré des hématies primitivement saines.

A/ Troubles inhérents au globule rouge

= La maladie de Minkowski-Chauffard pose un problème quelquefois délicat et pourtant essentiel à résoudre. L'intérêt de cette discussion n'est pas seulement doctrinal, mais présente un intérêt pratique considérable : les grandes crises de déglobulisation de l'ictère hémolytique congénital indiquent formellement la splénectomie dont les résultats sont spectaculaires et quasi constants. Par contre, les anémies hémolytiques acquises répondent à la splénectomie d'une façon inconstante, mais représentent, dans leurs formes graves, une indication majeure de la corticothérapie.

L'étude clinique ne fournit guère d'arguments différentiels : une grande poussée de déglobulisation de la maladie de Minkowski-Chauffard peut imiter en tous points un processus hémolytique acquis. Toutefois l'hémoglobinurie ne se rencontre jamais au cours de la maladie hémolytique.

En théorie, les anémies hémolytiques congénitales se distinguent par leur caractère familial, leur manifestation relativement tardive au cours de la seconde enfance ou de l'adolescence, l'existence possible de dystrophies osseuses (crâne "en tour" ou "en poils de brosse"), l'existence d'une microsphérocytose constante avec fragilité globulaire, l'absence d'anticorps enfin.

En fait, tous ces arguments sont contingents :

= les antécédents familiaux peuvent être frustes ou méconnus, à tel point que dans certains cas de Maladie hémolytique en apparence primitive, COOLEY, GANSSLEN, n'ont pas hésité à invoquer une "mutation récente".

= Les signes osseux sont bien inconstants.

= Dans des cas, rares il est vrai, l'ictère hémolytique congénital peut se démasquer au cours du très jeune âge. Dans une revue générale DENYS, FRANCOIS et GOLDERS (1953) citent des observations à caractère familial indiscutable de HAWKSLEY, KLACKENBERG, GRUNDLER, GASSER, où la première poussée hémolytique apparut dès les premiers mois de la vie. Une observation analogue, chez un nourrisson de 18 mois a été relatée par LELONG et Coll. Dans ces formes de révélation précoce, le tableau peut être extrêmement trompeur, la splénomégalie et la sphérocytose pouvant faire défaut.

= La microsphérocytose et la fragilité globulaire représentent indiscutablement un signe de valeur. La sphérocytose, habituelle et importante, est sans doute l'expression directe du trouble génotypique. Mais la résistance osmotique, si elle est souvent diminuée, peut quelquefois être normale, sans que cet argument permette à lui seul d'éliminer le diagnostic. Inversement, DAMESHEK et SCHWARTZ ont bien montré que ces deux altérations globulaires peuvent être rencontrées au cours des anémies hémolytiques acquises et peuvent même être provoquées expérimentalement. Le sphérocyte n'est alors qu'une hématie fragilisée, se trouvant à un stade précédant immédiatement l'hémolyse. Il est vrai que la diminution de la résistance globulaire est très inconstante au cours des syndromes hémolytiques acquis et que la sphérocytose y est modérée. Ces troubles apparaissant au cours des poussées, sont souvent discrets et toujours transitoires.

= L'absence d'anticorps enfin, est habituelle au cours de la maladie de Minkowski-Chauffard, et constitue un bon élément de distinction avec les formes acquises (BOORMAN, DODD et LOUITT). Mais comme nous y avons insisté, les résultats de l'enquête immunologique sont souvent négatifs au cours des anémies hémolytiques acquises du jeune enfant. Par ailleurs, dans de rares cas, un test de Coombs positif a pu être mis en évidence au cours de l'ictère hémolytique congénital (SINGER et MOTULSKY, WRIGHT, NEBER et DAMESHEK).

= Finalement, dans le cas litigieux, le diagnostic repose sur deux ordres d'arguments :

- une enquête familiale approfondie
- une surveillance périodique du malade.

= En effet, il est bien rare qu'en cas d'ictère hémolytique congénital, on ne parvienne pas à mettre en évidence chez les collatéraux ou les ascendants une anémie ou un ictère léger, une splénomégalie isolée, une microsphérocytose latente.

= De plus si l'on prend soin de revoir le sujet, l'on constate le plus souvent que la crise hémolytique ne constitue pas chez lui un épisode sans lendemain. Une anémie discrète persiste pendant des mois, des poussées ictériques transitoires se dessinent, la splénomégalie persiste et augmente, des altérations globulaires se précisent, et un faisceau de présomptions en faveur de la maladie de Minkowski-Chauffard pourra être enfin réuni.

Notre observation n° 16 illustre bien toutes ces difficultés et les procédés qu'il faut mettre en oeuvre pour parvenir au diagnostic dans les cas litigieux. La poussée hémolytique initiale, apparue chez ce garçon de 10 ans sans antécédents familiaux patents simulait à s'y méprendre une anémie hémolytique acquise primitive. Cette poussée, d'allure sévère, guérit grâce à un traitement par l'A.C.T.H. Mais, au cours des trois mois qui suivirent, la persistance d'une grosse rate, la survenue d'un ictère, la révélation retardée d'une microsphérocytose

avec fléchissement de la résistance globulaire, amenèrent à rectifier le diagnostic. C'est alors seulement qu'un interrogatoire plus soigneux de la mère révéla dans le passé de celle-ci une anémie et des poussées ictériques primitivement méconnues.

= Les autres anémies constitutionnelles, anémie drépanocytaire, thalassémie sont fort rarement discutées en France. La recherche des hémoglobines fœtales et anormales vient apporter actuellement un appoint précieux pour leur diagnostic.

B/ Les troubles extrinsèques au globule rouge

= Troubles d'origine immunologique

- L'anémie hémolytique par iso-immunisation Rhésus, d'apparition tardive.

Les accidents d'iso-immunisation fœto-maternelle appartiennent au nouveau-né et l'anémie hémolytique acquise est très rare chez le nourrisson du moins de un mois. Toutefois, quelques cas ont pu prêter à discussion.

Nous avons analysé plus haut les deux cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps qui ont été rapportés chez le nouveau-né (BAKX, UNGER). D'autre part, des anémies hémolytiques tardives dues à l'incompatibilité Rhésus ont pu être décrites. Il s'agit de nourrissons chez qui, au cours du premier mois de la vie, voire encore plus tard, apparaît une pâleur et une anémie importante, avec ou sans érythroblastose, mais toujours accompagnée d'une élévation de la bilirubine indirecte (BESSIS).

Ainsi, Julien MARIE, SEE, BESSIS, CHICHE et GUENIO ont décrit en 1946, le cas d'un enfant nourri au sein chez qui l'anémie, très intense, apparut brusquement entre le 35ème et le 38ème jour de la vie. Il s'agissait bien ici d'un accident d'iso-immunisation, de même qu'il dans l'observation de KAPLAN, BESSIS, BANATTER, DELTHEIL et CAINE (1948). Cette observation concerne un enfant alimenté au lait de vache chez qui l'anémie hémolytique avec érythroblastose apparut brutalement à l'âge de 7 semaines.

Le test de Coombs ne permet guère d'orienter le diagnostic dans ces cas, puisqu'il est positif aussi bien en cas d'iso-immunisation Rh que dans les anémies par auto-anticorps. Par contre, la détermination du groupe et des sous-groupes du Rhésus, ainsi que la recherche des agglutinines irrégulières anti Rh dans le sérum maternel et dans celui du nouveau-né permet d'apporter une solution rapide.

= Anémies hémolytiques d'origine infectieuse

- Quelques septicémies hémolysantes peuvent être rencontrées chez l'enfant. Provoquées par le Streptocoque, le Colibacille ou le Porphyngens, elles sont le plus souvent aisément reconnues.

- Parmi les parasitoses hémolysantes, le paludisme tient la première place: Une poussée hémolytique transitoire peut apparaître au cours de l'accès palustre. Surtout, la fièvre bilieuse hémoglobininurique peut être rencontrée chez l'enfant et comporte un pronostic sévère. Les circonstances étiologiques ne laissent en général pas de place au doute. Signalons toutefois que dans certains

cas, l'hémolyse pourrait relever d'un mécanisme immunologique (GEAR).

- De nombreuses maladies à virus peuvent s'accompagner d'une anémie hémolytique : pneumonie atypique primitive, grippe, hépatite épidémique, mononucléose infectieuse. Comme il a été exposé plus haut, l'infection virale ne semble pas être la cause directe de l'hémolyse, mais provoque des modifications humorales qui, à leur tour, provoquent une auto-sensibilisation. En tous cas, il est essentiel de rechercher les manifestations virales, cliniques et biologiques, devant toute anémie hémolytique aiguë d'étiologie non évidente.

- Anémie hémolytique d'origine toxique

L'intoxication hémolysante est quelquefois manifeste ; elle risque souvent d'être méconnue. Aussi, est-il une règle formelle : en présence de toute anémie hémolytique aiguë, il convient de rechercher avec le plus grand soin, si, dans les jours précédents, le sujet n'a pas absorbé une substance responsable de l'hémolyse.

Le problème se complique singulièrement si, à la période des troubles initiaux, un médicament à vertu hémolysante (Sulfamide, Cryogénine) a été administré. Ici, l'analyse rétrospective des signes du début doit être pratiquée avec une particulière attention.

L'allure clinique ne permet pas, le plus souvent, de fournir d'indications sur la nature toxique de l'affection. Celle-ci se présente volontiers sous le masque d'une anémie hémolytique aiguë ou suraiguë souvent accompagnée d'hémoglobinurie et souvent en tous points comparable à l'anémie hémolytique aiguë curable en apparence primitive telle que l'a décrite LEDERER.

Les examens de laboratoire peuvent fournir quelques arguments en faveur d'une étiologie toxique :

- une coloration anormale des urines doit inciter à rechercher les produits de dégradation de la substance toxique.

- La constatation à l'intérieur des hématies de corpuscules de Heinz est un argument en faveur d'une origine toxique. Il s'agit de formations de couleur bleu foncé siégeant à la périphérie du corps cellulaire, et qui ne sont visibles qu'après coloration au bleu brillant de Crésyl. Comme y ont insisté les auteurs de langue allemande (HEMMELER, GASSER) les corpuscules de Heinz se rencontrent souvent au cours des anémies hémolytiques sulfamidées. Mais étant non spécifiques, et d'ailleurs très inconstantes, ces formations peuvent être rencontrées au cours de bien d'autres anémies d'origine toxique et mériteraient d'être recherchées d'une façon systématique.

- Enfin, l'enquête, immunologique est pratiquement toujours négative en cas d'étiologie toxique. Si le rôle d'une prédisposition, d'une susceptibilité particulière est indiscutable, son substrat nous est inconnu. Il est toutefois remarquable de noter la particulière sensibilité du jeune enfant aux toxiques hémolysants, à une période de la vie où les anémies hémolytiques aiguës primitives sont tellement fréquentes.

On ne saurait faire préciser le détail de tous les produits absorbés par un nourrisson ou un enfant frappé d'une hémolyse brutale, tant sont variables les réactions individuelles. Dans la liste qui s'allonge chaque jour des substances chimiques hémolysantes, on pourrait citer :

- Les nitrates, qui par transformation en nitrites provoquent des accidents hémolytiques avec cyanose par méthémoglobinémie,
- le plomb : les accidents hémolytiques du saturnisme aigu ont pu être observés avec certains jouets,
- l'aniline, qui, utilisée comme colorant de certaines étoffes peut être absorbée par voie percutanée,
- le naphtalène : l'ingestion accidentelle de boules de naphtaline a pu entraîner des anémies hémolytiques graves (ZUEEZER),
- la quinine, la phénacétine

Trois intoxications d'origine médicamenteuse nous retiendront tout particulièrement ici : celles dues aux sulfamides, au P.A.S. et à la phénylsemicarbazide ou cryogénine.

- Les sulfamides :

Un nombre relativement important d'anémies hémolytiques sulfamidées a été rapporté entre 1937 et 1945, avant l'apparition des antibiotiques fongiques (HARWEY et JANEWAY, HEMMELER, ANTOPOL, QUICK, KOLETSKY). Comme le fait remarquer HARWEY et JANEWAY, il est souvent impossible d'éliminer d'une façon formelle le rôle de l'infection causale, même si celle-ci n'est pas réputée hémolysante.

Les sulfamides les plus souvent en cause sont les sulfanilamides, mais des accidents peuvent également être observés avec les sulfapyridines. Ils sont devenus très rares avec les sulfamides d'introduction plus récente, telles les sulfadiazines et les sulfathiazols. Les accidents se produisent plus souvent chez les enfants que chez les adultes, et frappent volontiers des nourrissons. Survenant 1 à 7 jours après le début du traitement ils ne paraissent pas en rapport avec la dose administrée et réalisent un tableau typique d'anémie hémolytique aiguë, avec pâleur intense, subictère et fréquemment hémoglobinurie. La constatation d'une légère cyanose, d'un exanthème toxique, de corpuscules de Heinz, sont des arguments pouvant orienter le diagnostic. Après suppression du toxique, l'évolution est en général rapidement favorable.

- L'acide para-amino-salicylique

Un certain nombre d'intoxications par le P.A.S. ont été décrites dans la littérature française (JANET et Coll. FONTAN et coll. CASTANIER et Coll.) toutes provoquées par l'ingestion d'ampoules de P.A.S. ascorbique en solution buvable. Les accidents se produisent surtout chez de jeunes enfants de moins de 4 ans, ne paraissent pas en rapport avec les doses administrées, surviennent parfois dès la deuxième prise, et semblent de nature idiosyncrasique. Une coloration foncée des urines serait un signe d'alarme qui doit faire cesser le traitement de toute urgence.

Le tableau clinique comporte un début généralement brutal, des douleurs abdominales, une cyanose fréquente. L'hémoglobinurie est fréquente. Le pronostic est bon si l'on excepte les cas où une azotémie alarmante a pu faire craindre un blocage rénal.

De toute façon, les solutions actuelles de P.A.S ascorbique, dont la stabilité ne peut être assurée, doivent être formellement proscrites chez l'enfant.

- La phénylsemicarbazido (Cryogénino)

L'anémie hémolytique due à l'absorption de cryogénine est de connaissance récente. Les premières observations rapportées sont celles de R. DEBRE et Coll., Julien MARIE, FABIANI, SERINGE et SALET (1950) M. LAMY. L'intoxication frappe tout particulièrement les jeunes enfants et réalise le type même de l'hémolyse aiguë toxique. Aussi nous a-t-il paru intéressant de rapporter 4 observations d'anémie hémolytique par phényl-sémi-carbazide, recueillies dans le service du Professeur Julien MARIE (Obs n° 12, 13, 14, 15). afin de comparer leurs caractères cliniques et biologiques à ceux des anémies hémolytiques acquises primitives et idiopathiques.

Tous les auteurs insistent sur la susceptibilité particulière à la cryogénine au cours du jeune âge. Effectivement, nos 4 observations concernent des nourrissons âgés respectivement de 3 mois 1/2, 8 mois, 1 an et 20 mois.

Dans la plupart des cas, la cryogénine avait été administrée en suppositoires d'une spécialité qui en renferme des doses importantes. Bien qu'il existe de grandes variations de la sensibilité individuelle, la plupart des accidents semblent en rapport avec un surdosage (Julien MARIE). Ainsi dans nos 4 cas, les doses administrées ont atteint plusieurs grammes en quelques jours (entre 2,50 g. et 7,50 g.), alors que la posologie moyenne ne devrait pas dépasser 0,10 g. par jour chez le nourrisson.

Quelques jours s'écoulaient avant l'apparition de l'anémie. Dans deux de nos observations, une émission d'urines très colorées, tachant le linge, avait été notée par la famille. L'anémie se constitue rapidement, en 3 à 6 jours, et le tableau réalisé est celui d'une anémie hémolytique aiguë typique, dont la pâleur intense constitue le signe clinique majeur. Dans 2 de nos cas, un subictère l'accompagnait. Dans un cas, un ictère franc généralisé des téguments et des muqueuses masquait la pâleur. La splénomégalie est modérée, tardive, inconstante. La rate a été trouvée normale dans nos 4 observations. Une poussée fébrile initiale liée à l'hémolyse peut être notée. Une hémoglobinurie modérée a été constatée dans l'observation n° 15, et s'est accompagnée de quelques signes discrets et vite régressifs d'atteinte rénale.

L'examen hématologique confirme l'anémie souvent très marquée (entre un et deux millions d'hématies dans nos observations) et révèle des signes intenses de régénération communs à toutes les anémies hémolytiques : réticulocytose sanguine (entre 20 et 45 % dans nos cas), érythroblastose médullaire marquée (36, 39 et 45 % dans nos cas), quelquefois accompagnée d'une érythroblastose sanguine modérée (entre 1 et 8 % dans nos observations). Une leucocytose importante (25.800 éléments dans l'obs. n° 12), à prédominance polynucléaire est habituelle. La résistance globulaire est normale, l'élévation de la bilirubine indirecte est inconstante (5 et 7 mg. dans deux observations, 16 mg. dans la 3ème). Dans l'observation n° 15, où existait un ictère franc, la bilirubine totale était nettement augmentée à 20 mg. Trois caractères biologiques plaident en faveur d'une origine toxique :

- la constatation de corpuscules de Heinz, fréquents mais non constants,
- la négativité de l'examen immunologique et en particulier de la réaction de Coombs,
- la constatation d'une coloration jaune d'or des urines, qui tachent le linge. Ce phénomène qui est lié à l'élimination de la

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES DUES A LA PHENYL-SEMI-CARBAZIDE

OBSERVATION N°	12	13	14	15
AGE	1 an	3 mois 1/2	8 mois	20 mois
durée d'administration du toxique	6 jours	5 jours	3 jours	3 jours
Dose totale absorbée (en grammes)	5	2,5	3,75	7,50
Signes initiaux		pâleur émission d'urines très colorées	pâleur F° à 39° accentuation des troubles digestifs préexistants (vomissements)	subictère puis ictère franc hémoglobi- nurie
Signes d'examen :	pâleur	pâleur subictère	pâleur subictère	pâleur ictère franc généralisé
RATE	normale	normale	normale	normale
Hémogramme	G.R. 1.700.000 V.G. 1,1	1.480.000 1,2	2.190.000 0,9	1.910.000 0,92
reticulocytes	20	45	35	-
anisocyte-poikilocytose	++	++	++	++
(G.B.)	25.800	12.000	16.600	21.000
Formule	P.N. 54	52	57	41
	P.E. 1	2	3	3
leucocyte	L. 10	12	-	24
saire	moyens M. 30	24	26	16
	monocytes 4	2	13	16
	Plasmocytes 1	1	1	-
Normoblastes	2	8	1	1
Erythroblastose médullaire (pour 100 éléments)	36	45	39	-
Bilirubinémie indirecte (en milligrammes)	5	7	16	20
TRAITEMENT	protexalate de fer	3 transfus. (130 cc au total	1 transfusion (50 cc.)	vit. B ₁₂
durée de l'évolution (en jours)	17	20	9	11

cryogénine sous forme d'un chromogène persiste pendant quelques jours après l'interruption du toxique. L'existence de ce chromogène est à la base du procédé de détection de la cryogénine dans les urines par la méthode de GRIMBERT.

Notons enfin que dans l'observation n° 15, une porphyrinurie d'origine toxique a pu être mise en évidence.

L'évolution est en règle bénigne et l'anémie est spontanément curable, mais la reglobulisation peut n'apparaître qu'après un certain délai. La durée moyenne de l'évolution a été de deux semaines en moyenne dans nos observations, indépendamment du traitement institué. La profondeur de l'anémie, la persistance du processus durant les quelques jours qui suivent la suppression du médicament, obligent souvent à recourir à quelques transfusions (trois dans l'obs. 13, une seule dans l'obs. 14), qui ne semblent pas abréger la durée de la maladie, mais permettent d'attendre la guérison spontanée.

= Hémolyse d'origine toxi-allergique : le favisme

A cause des conditions très particulières dans lesquelles elle se manifeste, l'intoxication par les fèves mérite une place à part. L'affection survient après l'ingestion de fèves fraîches - ou plus rarement sèches) ou l'inhalation du pollen des fleurs et se voit principalement au printemps. L'affection est particulièrement fréquente chez les enfants et les adolescents, et n'épargne pas les nourrissons. Le favisme s'observe surtout dans le bassin Méditerranéen et atteint l'Italie, la Sardaigne, la Sicile, La Grèce, l'Egypte, l'Afrique du Nord. En France, des cas de favisme ont été observés pendant la période de 1942-1945, durant laquelle on se servit de succédanés de farine de fèves, probablement d'importation (J. HUBER, BRULE et PESTEL).

Le début de l'affection est brutal et sans prodromes, 24 heures en moyenne après l'absorption de l'aliment. La sémiologie est en tous points celle d'une anémie hémolytique aiguë ou suraiguë de LEDERER - BRILL (GELIN), avec sa déglobulisation massive, son subictère fréquent et en général modéré. Unehémoglobininurie est très fréquemment observée, pouvant dans les formes les plus graves entraîner la mort dans un tableau d'anurie. Toutefois, le plus souvent, le syndrome hémolytique regresse en 2 à 4 jours, laissant le malade à la merci de crises ultérieures.

Le diagnostic peut être porté grâce à l'anamnèse (ingestion de fèves ou inhalation de fleurs de fèves), et confirmé par les réactions cutanées de sensibilisation : cuti- et intradermo-réactions.

Le substrat des accidents hémolytiques comporte :

= un élément toxique : l'absorption de fèves joue le rôle de facteur déclenchant,

= des facteurs humoraux encore imparfaitement connus. Des auto-agglutinines, des auto-hémolysines ont été recherchées avec des fortunes diverses (FRADA). Un test de Coombs positif a pu être mis en évidence dans une observation de SARROUY de même que l'agglutination des hématies du malade par le suc de cotylédons (SARROUY, GILLOT).

= Un terrain constitutionnel prédisposé est indispensable pour la production des accidents et semble électivement réalisé chez les peuples du bassin méditerranéen (SCHWARZ - TIENE). L'école de SASSARI, avec FRADA, aurait mis en évidence diverses perturbations humorales (et en particulier l'existence d'auto-hémolysines), dans la famille des sujets atteints.

C/ L'hémolyse aiguë familiale

Cette affection rare, isolée au cours des dernières années par Jean BERNARD (1950), n'entre dans aucun des cadres précédents. Il s'agit d'un grand syndrome hémolytique aigu avec déglobulisation, ictère et hémoglobininurie qui évolue soit vers la mort dans un tableau d'anémie suraiguë, soit vers la guérison dans des délais plus ou moins rapides.

En elles-mêmes, les manifestations n'ont rien de caractéristique, mais ce qui fait l'individualité du syndrome, c'est la répétition d'accidents identiques chez le même sujet et dans la même famille. Remarquables par leur brutalité, ces accidents peuvent survenir à plusieurs années d'intervalle chez deux frères, chez une mère et un fils placés dans des conditions différentes, ce qui élimine l'hypothèse d'une infection ou d'une intoxication communes. Aucun facteur prédisposant n'a pu être mis en évidence dans cette maladie qui témoignerait pour Jean BERNARD d'un désordre sanguin constitutionnel non encore élucidé. En effet, les réactions immunologiques sont constamment négatives, bien que ces résultats n'excluent pas la possibilité d'un désordre érythrocytaire ou plasmatique difficile à saisir et que des investigations plus subtiles pourraient reconnaître. Si son individualité paraît bien établie, force est de ranger l'hémolyse aiguë familiale dans un cadre d'attente.

DIAGNOSTIC DES FORMES CHRONIQUES A POUSSÉES AIGUES SUCCESSIVES

Certains diagnostics sont bien rarement soulevés à l'heure actuelle :

= La maladie de Biermer peut évoluer par poussées fébriles et s'accompagner d'un certain degré d'hémolyse. En fait, l'anémie pernicieuse paraît actuellement bien exceptionnelle chez l'enfant, infiniment plus rare que les anémies macrocytaires dites nutritionnelles. En tous cas, la constatation d'une mégaloblastose médullaire importante, l'achylie gastrique persistante, la sensibilité à la vitamine B₁₂, constitueraient en cas de doute les meilleurs arguments diagnostiques.

= L'anémie pseudo-leucémique ou anémie de Von JAKSCH-HAYEM-LUZET est à l'heure actuelle en plein déclin. Selon la conception classique, il s'agirait d'une anémie profonde, fébrile, vite accompagnée d'une grave atteinte de l'état général. La rate est toujours grosse, la pâleur intense, des signes de rachitisme sont fréquemment associés.

L'anémie sévère s'accompagne d'une leucocytose et d'une polynucléose élevées, avec une myélocytose sanguine marquée et une érythroblastose constante, de degré variable. A ce tableau s'attacherait un pronostic très imprécis, certaines formes étant spontanément curables et d'autres mortelles.

En fait, le tableau de l'anémie pseudo-leucémique avait été décrit avant l'avènement de la ponction médullaire. Depuis, il s'est avéré que certaines des observations classiques correspondaient à des leucémies, d'autres à des anémies macrocytaires et mégalo-blastiques ou à des thalassémies. Enfin des anémies hémolytiques acquises authentiques avaient été classées à tort dans ce cadre dont la nécessité apparaît à présent très restreinte.

= Le diagnostic délicat reste quelquefois celui de l'ictère hémolytique congénital :

Lorsque l'enquête familiale est restée négative, le diagnostic peut être très difficile entre un ictère hémolytique congénital et une anémie hémolytique acquise à évolution chronique, émaillée de poussées successives de déglobulisation aiguë. Sans reprendre une discussion dont on trouvera plus haut les éléments, rappelons que les résultats de l'enquête immunologique ont pour le diagnostic une valeur considérable : cette enquête se révèle le plus souvent positive, même chez l'enfant, en cas d'anémie hémolytique d'allure chronique, et pratiquement toujours négative dans la maladie de Minkowski-Chauffard. Il reste quelques cas douteux où l'enquête familiale reste muette et la sérologie peu démonstrative (telle notre observation n° 5). Connaissant les résultats très aléatoires de la splénectomie en cas d'anémie hémolytique acquise, il est actuellement de règle de retarder l'intervention le plus longtemps possible, et d'instituer dans les cas litigieux, un traitement par la cortisone ou l'A.C.T.H. Inactive dans la maladie de Minkowski-Chauffard, l'hormonothérapie compte à son actif des résultats remarquables dans les anémies hémolytiques acquises, et prend ainsi la valeur d'une pierre de touche et d'un véritable traitement d'épreuve.

Le tableau ci-dessous résume très schématiquement les diverses éventualités :

Enquête familiale	+	-	-
Enquête immunologique	-	+	-
Diagnostic	Ictère hémolytique congénital	Anémie hémolytique acquise	Ictère hémolytique congénital ou anémie hémolytique acquise
Conduite à suivre	Splénectomie	Corticothérapie	Corticothérapie à titre de traitement d'épreuve

Comme tout schéma, celui-ci admet des exceptions. La notion que le traitement hormonal est totalement inefficace dans la maladie de Minkowski-Chauffard (DAVIDSOHN, DUTHIE, GIRWOOD), doit être tempérée, et notre observation n° 16 fournit l'exemple d'une grande poussée de déglobulisation révélatrice d'un ictère hémolytique congénital, remarquablement influencée par la cortisone.

T R A I T E M E N T

Le traitement poursuit deux buts essentiels :

= Lutter contre l'anémie aiguë initiale menaçant le pronostic vital : c'est le rôle des transfusions.

= Combattre le processus d'auto-immunisation responsable. La splénectomie est le procédé le plus ancien, mais donnant des résultats bien aléatoires. L'hormonothérapie (A.C.T.H. cortisone), utilisée dans le traitement des anémies hémolytiques acquises depuis 1950 seulement, autorise par contre de grands espoirs.

LES METHODES

LES TRANSFUSIONS

Les transfusions de sang complet

Elles ont longtemps représenté le seul moyen thérapeutique des états hémolytiques aigus, et même à l'heure actuelle, personne ne songe à en nier l'heureux effet au cours des états de déglobulisation suraiguë, au-dessous de 1 million d'hématies, si souvent observés chez le jeune enfant.

La quantité de sang à administrer doit en principe représenter le centième du poids du corps de l'enfant, mais ce chiffre peut être largement dépassé si l'anémie est très intense, à condition d'avoir recours à une perfusion très lente. Les transfusions seront de toute évidence strictement isogroupes. Une sécurité supplémentaire sera donnée par l'épreuve de compatibilité croisée entre le sang du donneur et du receveur (CROSS-MATCHING).

Les résultats

Dans une revue d'ensemble de 106 cas d'anémies hémolytiques idiopathiques publiés de 1907 à 1940, DANESHEK et SCHWARTZ relèvent un total de 45 cas guéris par les transfusions seules. Cette statistique fait état de sujets de tous âges. Celle de MILLICHAP (1952), fait ressortir un pronostic d'ensemble plus favorable chez l'enfant que chez l'adulte. En effet, sur 20 adultes traités par les transfusions seules, 14 ont guéri (soit 70 %), alors que ce taux s'élève à 13 enfants (soit 85 %) pour 21 enfants traités dans les mêmes conditions. Notre revue de la littérature, portant sur de jeunes enfants de 7 semaines à 5 ans, révèle un taux analogue de 30 guérisons (soit 88 %) pour 34 enfants traités exclusivement par des transfusions.

Discussion de ces résultats

Pour LEDERER, la transfusion n'aurait pas une vertu purement substitutive. Il s'agirait d'une méthode à visée étio-pathogénique, et la réponse spectaculaire à une ou tout au plus deux transfusions serait une caractéristique essentielle de la maladie qui porte son nom. Nous avons déjà dit que cette notion doit être révisée. En effet :

= Dans certains cas, les transfusions s'avèrent inutiles. Ainsi nous relevons trois observations (KONRAD, SCHOO, 1944), où la guérison s'est effectuée sans l'aide des transfusions, malgré une anémie initiale sévère. (Dans ces trois cas, du sang avait été administré par voie intramusculaire. Ce que nous savons aujourd'hui du processus d'auto-immunisation laisse supposer que cette thérapeutique peut être plus dangereuse qu'utile).

De même, dans nos observations 1 et 3, la reglobulisation se produisit spontanément en deux ou trois semaines.

= Ailleurs, des transfusions répétées sont nécessaires à cause de la persistance du processus hémolytique. Un jour, la guérison s'amorce définitivement après une crise qui ne diffère en rien des précédentes. (R. DEBRE 1950).

= Les transfusions peuvent s'avérer totalement inefficaces à enrayer l'hémolyse. L'aggravation de l'anémie peut alors amener à avoir précocement recours à la corticothérapie (Obs. n° 4).

= Enfin les transfusions peuvent être dangereuses. Un choc transfusionnel grave peut être observé, même si le sang administré est parfaitement compatible. Ce choc est attribué à une sensibilité spéciale du sujet au plasma, et serait dû à une fibrinolyse excessive avec agglutination des plaquettes (DAMESHEK).

Dans certains cas, comme dans deux observations de WIENER, la transfusion de sang frais entraîne même une hyperactivité hémolytique aggravant encore l'épisode pour lequel une telle thérapeutique avait été envisagée.

L'explication de ce phénomène résiderait pour Jean DAUSSET dans les quantités importantes de complément qu'apporte le sang total. En effet, on l'a vu, la présence de complément est indispensable pour l'activité des hémolysines auto-immunes de sorte que dans certains cas, les transfusions, loin de freiner le processus hémolytique, lui fournissent des aliments nouveaux.

Les transfusions de globules lavés ou simplement déplasmatisés, essaient de parer à ces divers inconvénients.

Elles suppriment les risques de choc sérique et évitent la reprise de l'hémolyse par introduction de complément. Cette technique est donc d'un grand intérêt lorsque les transfusions de sang complet sont mal supportées. De plus, elle permet, lorsque les transfusions doivent être fréquemment répétées, d'injecter la quantité maxima de sang sous le plus faible volume en évitant d'augmenter la masse circulante. Pour cette dernière raison, les globules rouges lavés ont été utilisés dans les observations 4, 5 et 8. D'effet purement palliatif, leur emploi n'évita pas l'utilisation ultérieure de la cortisone.

Dans les cas où les transfusions sont particulièrement mal tolérées DENYS et Van DEN BROUCKE ont proposé d'améliorer encore cette technique en ne perfusant que des globules présentant le minimum d'affinité pour

les auto-anticorps du patient. Il suffit de sélectionner les donneurs en pratiquant un test de Coombs indirect sur une série de globules isogroupes.

Les exsanguino-transfusions ont pu être proposées dans l'espoir d'adsorber les auto-anticorps circulants sur les globules rouges apportés, et de freiner ainsi l'auto-immunisation d'une façon temporaire (PINEY).

En fait, les résultats des exsanguino-transfusions sont transitoires et inconstants et chez deux malades de DAUSSET et VIDAL des réactions hémorragiques entraînèrent la mort. Dans notre observation n° 8, une exsanguino-transfusion pratiquée au cours d'une poussée d'hémolyse dramatique à 500.000 globules amena le lendemain une remontée globulaire à 3.540.000. Mais une semaine plus tard, le nombre d'hématies était à nouveau retombé à un million. Une seconde exsanguino-transfusion produisit les mêmes effets favorables mais très passagers.

En définitive, la seule indication indiscutable des exsanguino-transfusions se trouve réalisée au cours des rares anémies hémolytiques suraiguës où l'élimination d'hémoglobine a provoqué un blocage rénal avec hyperazotémie et anurie.

En conclusion

Les transfusions constituent une aide considérable pour passer le cap dangereux de la crise hémolytique initiale. Dans la majorité des cas observés chez le jeune enfant, la guérison est obtenue d'une façon quasi spontanée, dans un délai de 15 jours à 3 semaines, quel que soit le traitement appliqué. En l'occurrence, les transfusions permettent de "tenir" jusqu'à ce que la guérison survienne.

Dans une éventualité plus rare, la guérison tarde à se produire. Dans ce cas, l'on évitera dans la mesure du possible de recourir à des apports multipliés de sang étranger. Il ne faut jamais perdre de vue que la transfusion ne représente qu'une mesure palliative, et que les transfusions répétées présentent à la longue des risques sérieux de sensibilisation contre un antigène de groupe, d'hépatite ictérigène ou d'hémochromatose (DAUSSET et MALINVAUD). Aussi, dans les formes traînantes, dans les formes chroniques, les transfusions ne doivent-elles être prescrites qu'à bon escient, et en cas de formelle nécessité.

LA SPLENECTOMIE

Bien que tous les auteurs s'accordent à reconnaître la paternité de la splénectomie pour syndrome hémolytique à SPENCER WELLES (1865) ce n'est qu'en 1903 que son utilisation thérapeutique fut clairement démontrée par BANTI. Lors des trois décades qui suivirent, l'intervention connut un succès justifié. Lors des congrès de Rome (1926) et de Paris (1932), les résultats d'environ 200 splénectomies furent rapportés, avec de très bons résultats cliniques et une mortalité remarquablement faible pour l'époque (3 à 5 %).

Toutefois, ces statistiques concernent presque exclusivement des ictères hémolytiques congénitaux. S'il est actuellement bien établi que l'ablation de la rate est totalement justifiée dans cette affection, les résultats de la splénectomie sont bien moins brillants au cours des anémies hémolytiques acquises. MICHELI publie en 1911

un premier succès, et les splénectomies sont ensuite pratiquées dans de telles anémies avec des fortunes diverses. Chez l'adulte, MILLICHAP note 24 guérisons (soit 67 %) sur 36 cas relevés entre 1940 et 1950.

Les statistiques ultérieures sont plus intéressantes, car elles tiennent compte de l'existence ou non d'anticorps. DAMESHEK, qui relève en 1951, 34 splénectomies pratiquées au cours d'anémies hémolytiques idiopathiques, compte 17 guérisons complètes (soit 50 %). J. DAUSSET et MALINVAUD (1954), analysant les résultats de la splénectomie pratiquée dans 16 cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps de l'adulte, notent deux guérisons, 6 stabilisations et 8 échecs (3 décès post-opératoires, 5 rechutes).

Dans l'ensemble, il est devenu classique de dire que la splénectomie est efficace dans 50 % des anémies hémolytiques acquises idiopathiques. Ces résultats sont peut-être plus favorables chez l'enfant, et MILLICHAP note 4 guérisons pour autant de splénectomies pratiquées au cours du jeune âge. Nous avons relevé dans la littérature huit observations d'anémie hémolytique acquise du jeune enfant où la splénectomie a été pratiquée, en association à des transfusions, mais à l'exclusion de toute thérapeutique hormonale.

Sur ces 8 cas, on note trois décès (soit 37 %), et 5 résultats favorables (guérison ou stabilisation).

On a essayé d'expliquer les succès et de justifier les échecs des splénectomies par des arguments théoriques. On pense que la rate constitue :

- un important organe producteur d'anticorps, mais sans doute pas le siège unique de cette production, dont le rôle semble dévolu au système réticulo-endothélial tout entier, et peut-être au système lymphatique.

- Le plus important et peut-être le seul agent de destruction des sphérocytes.

- = un organe actif d'érythrophagocytose.

- un important régulateur et inhibiteur de la moëlle osseuse.

On conçoit donc que la splénectomie puisse tempérer le processus hémolytique, mais qu'elle soit le plus souvent impuissante à le faire totalement disparaître. Effectivement, même dans des cas présentant de grandes analogies, les résultats de la splénectomie sont imprévisibles, et les guérisons de qualité très variable.

- Dans certains cas, la splénectomie amène une guérison complète et définitive. C'est la règle dans "l'anémie hémolytique" hypersplénique (DAMESHEK), qui, on le sait, appartient à l'adulte.

Une guérison totale peut quelquefois être observée dans l'anémie hémolytique idiopathique du jeune enfant.

Dans le cas de DAVID et MINOT, il s'agissait d'un nourrisson de 4 mois 1/2 chez qui des rechutes successives et une déglobulisation intense non influencées par les transfusions obligèrent à une splénectomie in extrémis. Celle-ci entraîna une guérison définitive et la disparition d'une acido-hémolysine présente dans le sérum.

Dans l'observation n° 9 de LEJEUNE, il s'agissait d'un nourrisson de 13 mois chez qui l'anémie hémolytique était sous la dépendance d'un sarcome de la rate. La splénectomie amena une rémission qui se maintint un an plus tard. Il est évident que, dans les cas exceptionnels chez

l'enfant où l'anémie s'avère secondaire à une tumeur splénique, l'ablation de la rate est formellement indiquée si elle est encore possible.

- Dans la plupart des cas la splénectomie n'apporte, chez l'enfant comme chez l'adulte qu'une amélioration partielle, avec diminution de l'hémolyse, restauration globulaire plus ou moins marquée et diminution du taux des anticorps (observations de DENYS et Van den BROUCKE, et de MAC-DANIEL.

A la vérité, la splénectomie tend à devenir une thérapeutique d'exception depuis l'avènement de l'hormonothérapie. Dans les cas où les circonstances obligent à y recourir, la splénectomie est actuellement toujours pratiquée en association avec un traitement par l'A.C.T.H. ou la Cortisone.

LA CORTISONE ET L'A.C.T.H.

L'introduction dans la thérapeutique des anémies hémolytiques acquises avec auto-anticorps, de l'A.C.T.H. et de la Cortisone date de 1950. Elle est due à DAMESHEK qui l'utilisa à la Mayo Clinic de Rochester avec des résultats encourageants.

L'utilisation de ces hormones était basée sur le rôle du système lymphatique dans la formation des anticorps et sur l'action de dépression lymphoïde exercée par les 11 oxystéroïdes (DOUGHERTY et WHITE). La même année, GARDNER rapporte trois cas favorablement influencés, et de nombreux travaux anglo-saxons sont venus confirmer les heureux résultats de l'hormonothérapie au cours des anémies hémolytiques acquises, primitives ou symptomatiques, tandis que l'inefficacité de ce traitement dans l'Anémie hémolytique congénitale était soutenue par DAVIDSON, DUTHIE, GIRWOOD et SINCLAIR (1951).

En France, de nombreux auteurs se sont eux aussi intéressés aux résultats de l'hormonothérapie (DREYFUS, DAUSSET et VIDAL, DAUSSET et MALINVAUD, MARCHAL et DUHAËL). Toutes ces opinions ont été confrontées au Congrès International d'Hématologie de Paris (1954).

Le mode d'action de la cortico-thérapie ; est loin d'être élucidé. Pour tous les auteurs, la cortisone aurait pour effet essentiel de diminuer le taux des anticorps. Mais l'on ignore totalement si elle inhibe leur production ou si elle empêche leur fixation sur l'antigène. En tous cas, ces théories expliquent mal la persistance, couramment observée, d'un test de Coombs fortement positif après administration d'hormones et au moment où la guérison clinique s'est établie. (DACIE, TZANCK et DAUSSET, DAUSSET et MALINVAUD). Dans notre observation n° 8, l'auto-agglutinine chaude persistera 6 mois après la guérison clinique. Ces faits paraissent indiquer clairement que la disparition des anticorps sous l'effet de la corticothérapie n'est ni obligatoire ni totale. Comme pour les autres thérapeutiques employées jusqu'à ce jour, il ne s'agit pas d'une action curative mais simplement palliative, freinatrice du processus hémolytique.

Choix de l'hormone, posologie et conduite du traitement

L'A.C.T.H. ou la Cortisone peuvent être utilisées au choix, les résultats étant habituellement identiques. L'hydrocortisone et surtout la Delta-Cortisone (ou Metacortandracine) semblent être particulièrement indiquées en raison de leur excellente tolérance et de leur activité par voie buccale. L'introduction de ce dernier composé est trop récente pour pouvoir être définitivement jugée, mais les résultats obtenus tout récemment avec la Delta-Cortisone dans notre observation n° 5 semblent pleins de promesses.

Les doses utilisées sont en général fortes et longtemps poursuivies. Après divers essais et hésitations, il semble qu'à la suite de DAMESHEK l'unanimité se soit faite au Congrès d'hématologie de 1954 sur la nécessité d'une "hormonothérapie intensive, adéquate et prolongée". Les doses utiles sont chez l'adulte de 200 mg d'A.C.T.H. ou de 300 mg de Cortisone par jour. Chez l'enfant, les doses ne sont nullement proportionnées à l'âge et au poids, mais à la gravité du cas et à la tolérance, et des doses moyennes de 200 mg de cortisone, de 100 mg d'A.C.T.H. semblent indiquées. La Delta-Cortisone peut être employée chez l'enfant à des doses relativement plus fortes, de 20 à 40 mg par jour.

Après un traitement d'attaque, répondant aux doses indiquées ci-dessus, un traitement d'entretien sera institué à des doses plus faibles et sera poursuivi dans les formes chroniques pendant de longs mois, souvent un an ou plus. Ce traitement présente de grandes analogies avec le "traitement hormonal discontinu prolongé" que R. DEBRE, LANGE, préconisent dans une autre affection où un conflit antigène - anticorps est vraisemblable : la néphrose lipoprotéidique.

L'on manque de recul pour juger des résultats définitifs du traitement prolongé ainsi conçu. Mais d'ores et déjà, il est permis d'envisager qu'il rendra la splénectomie exceptionnelle au cours des processus hémolytiques acquis de l'enfant. En donnant à l'organisme la possibilité de tenir, l'hormonothérapie permet à la guérison spontanée de se manifester.

Il est inutile d'insister ici sur les précautions à prendre chez l'enfant au cours de l'hormonothérapie : administration simultanée d'antibiotiques, surveillance de la tension artérielle et des mécanismes glycorégulateurs. Les accidents de surdosage et en particulier de surcharge saline tendent d'ailleurs à devenir très rares depuis l'utilisation des nouveaux dérivés de la cortisone.

Résultats obtenus avec le traitement hormonal seul.

Dans un grand nombre d'observations, la cortisone ou l'A.C.T.H. sont associées à d'autres thérapeutiques (presque toujours transfusions, quelquefois splénectomie), et il devient alors difficile de faire la part des différents éléments du traitement dans le résultat final.

Toutefois, en faisant abstraction des observations où l'ablation de la rate a dû être pratiquée, les résultats immédiats de l'hormonothérapie isolée paraissent remarquables, bien que le recul fasse défaut pour apprécier le caractère définitif de beaucoup de guérisons.

Sur 76 cas d'anémie hémolytique idiopathique relevés entre 1950 et 1954, et observés essentiellement chez l'adulte, LEJEUNE relève 85 % de résultats favorables. Chez le jeune enfant, les observations sont beaucoup plus rares. Sur cinq cas, nous relevons quatre guérisons ou stabilisation prolongées et un seul décès.

Associées à des transfusions et à des antibiotiques à l'exclusion de toute autre thérapeutique majeure, la cortisone ou l'A.C.T.H. ont été utilisées dans 7 de nos observations personnelles. Mais les modalités d'application de cette thérapeutique ont été très variables.

- En effet, dans cinq de nos observations, la cortisone a été employée à titre de traitement de sécurité, à doses modérées et pendant une courte période. Il s'agissait de formes aiguës, où il est très vraisemblable que quelques transfusions eussent été suffisantes. L'abstention thérapeutique eût même été justifiée dans l'obs. n° 3, où la reglobulisation s'était produite d'une façon spontanée. D'ailleurs, dans trois de ces cas, la sérologie s'était révélée totalement négative et, dans une quatrième, seul un test de Coombs direct fugace avait été décelé. Enfin dans l'observation n° 9, il existait une hémolysine, entièrement fixée sur les hématies. Dans ce dernier cas, il est bien difficile d'affirmer qu'une cure de cinq jours d'A.C.T.H. a eu quelque influence sur une évolution spontanément favorable.

- Par contre, dans deux de nos observations, une forme aiguë et une forme chronique, la corticothérapie s'est montrée d'une efficacité indiscutable :

- Dans l'observation n° 4, où une hémolysine acide avait été mise en évidence, des transfusions quotidiennes de sang total, puis d'hématies déplasmatisées s'étaient révélées inefficaces, et le nombre de globules rouges était descendu à 900.000. Un traitement par la cortisone (50, 75 puis 100 mg par jour) a transformé la situation en quelques jours. Le nombre d'hématies plafonna à 1 million pendant 5 jours, puis une ascension en flèche amena une reglobulisation complète en deux semaines.

- L'observation n° 5 est une illustration des résultats obtenus avec le traitement hormonal discontinu prolongé. L'évolution chronique, au cours de laquelle des poussées successives entraînaient chaque fois une déglobulisation inquiétante, a été efficacement freinée par une corticothérapie pratiquée pendant plus d'un an, et tout laisse actuellement espérer une proche guérison.

L'ASSOCIATION HORMONOTHERAPIE - SPLENECTOMIE

Dans les cas très graves, où malgré une hormonothérapie bien conduite, l'hémolyse persiste et s'accroît, une splénectomie secondaire doit être envisagée. Le nombre des cas chroniques où cette conduite s'impose est actuellement en voie de diminution. DAMESHEK (1951), n'a fait splénectomiser que 8 de ses 40 malades. DAUSSET et MALINVAUD (1954), ont fait pratiquer une splénectomie 16 fois sur 54 cas étudiés.

Rien ne permet de préjuger des résultats de la splénectomie. En particulier, des réponses correctes aux premiers traitements hormonaux ne sont pas plus significatives qu'une absence totale de réponse, le mécanisme d'action des deux procédés thérapeutiques semblant totalement différent (MEYERS 1952).

Dans les cas où la splénectomie a été décidée, il est de bonne règle de cesser l'hormonothérapie quelques jours avant l'intervention, de façon à éviter le retard de cicatrisation de la plaie opératoire, et de réduire les risques de thromboses post-opératoires auxquelles ces malades sont particulièrement exposés.

Enfin, dans la plupart des cas, pour appuyer l'action de la splénectomie, on est en devoir de poursuivre l'hormonothérapie selon les mêmes modalités qu'avant l'intervention. Ainsi, le schéma thérapeutique que l'on peut actuellement opposer aux cas particulièrement rebelles est le suivant :

traitement hormonal d'attaque
traitement hormonal d'entretien
(hormonothérapie discontinuée très prolongée à doses importantes) bref intervalle libre splénectomie
reprise de l'hormonothérapie jusqu'à complète guérison.

Résultats obtenus

Dans les cas où les transfusions, la splénectomie et l'hormonothérapie ont été ainsi associés, il devient difficile d'attribuer le succès à telle ou telle de ces thérapeutiques. Le plus souvent, elles ont permis de gagner du temps, et d'assurer une survie suffisante pour atteindre la guérison.

Notre observation n° 8 constitue à cet égard un exemple démonstratif. Dans cette anémie hémolytique à anticorps chauds, les transfusions, l'A.C.T.H. maîtrisent d'une façon temporaire et très aléatoire des poussées dramatiques de déglobulisation. En dernière ressource, une splénectomie est pratiquée après 6 mois d'évolution. Avant l'intervention le nombre des globules rouges n'est qu'à 1.140.000. Il remonte à 3.680 hématies aussitôt après la splénectomie. L'amélioration obtenue est très éphémère, puisqu'une rechute sévère apparaît dix jours plus tard et nécessite deux exsanguino-transfusions.

Des rechutes successives justifient des cures prolongées de cortisone et d'A.C.T.H. Enfin, après 18 mois d'évolution, d'une façon imprévisible et pour ainsi dire inespérée chez cet enfant qui avait si souvent côtoyé la mort, la guérison apparaît, clinique d'abord, biologique 6 mois plus tard. Cette guérison paraît stable et se maintient actuellement depuis bientôt trois ans.

Exceptionnellement, toutes les thérapeutiques sont mises en échec. Dans une observation de MALLET, citée par DAUSSET, tout fut mis en oeuvre : l'A.C.T.H. et la Cortisone ont été administrées jusqu'à la limite de la tolérance, la splénectomie fut faite sous exsanguino-transfusion. Une laparotomie ultérieure ne révéla pas l'existence d'une rate surnuméraire.

L'évolution fut fatale en 9 mois.

Nous avons relevé dans la littérature récente six cas observés chez de jeunes enfants, où l'association des diverses thérapeutiques a été réalisée. Cinq fois des résultats très favorables ont été obtenus et un seul décès est rapporté.

°
° °

Le tableau qui suit résume les résultats obtenus avec les diverses thérapeutiques d'après 58 cas survenus chez de jeunes enfants, et relevés dans la littérature entre 1933 et 1954. Il est évident que les diverses observations sont difficilement comparables, et que la gravité de leur évolution spontanée eût été extrêmement variable. Il n'en reste pas moins que cette statistique met en évidence la considérable amélioration du pronostic des formes sévères depuis l'avènement de la cortico-thérapie.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

La conduite sera différente selon qu'il s'agit d'un épisode hémolytique aigu transitoire ou d'une anémie d'allure chronique.

Dans l'anémie hémolytique aiguë transitoire : le traitement se bornera généralement à des transfusions, pratiquées d'urgence pour lutter contre l'anémie aiguë. Il est capital de surveiller non seulement la reglobulisation par des numérations répétées, mais aussi le taux de la réticulocytose sanguine et de l'érythroblastose médullaire pour apprécier la tendance à la régénération. Dans les cas où l'anémie initiale est modérée, où la déglobulisation ne met pas en jeu le pronostic immédiat, où la tendance à la réparation spontanée est satisfaisante, il est légitime de s'abstenir de toute thérapeutique active et de se contenter d'une surveillance étroite.

Des traitements particuliers peuvent, dans certains cas, trouver leurs indications :

- L'exsanguino-transfusion peut s'imposer, on l'a dit, en cas de blocage rénal et d'anurie, de même que les autres méthodes d'épuration extra-rénale.

- Les indications de l'hormonothérapie au cours de ces formes aiguës sont plus difficiles à poser :

= l'hormonothérapie systématique ne nous semble nullement indiquée dans les formes qui ont une tendance à la guérison spontanée.

= Dans les cas où l'examen immunologique a révélé la présence d'auto-anticorps, l'on peut être tenté d'administrer un traitement hormonal pour prévenir le passage, rare mais redoutable, à la chronicité. S'il s'agit d'auto-anticorps chauds, cette éventualité mérite d'être prise en considération. C'est là une question d'appréciation individuelle.

= Il existe des cas où l'hormonothérapie se trouve formellement indiquée d'une façon précoce. Ce sont les formes où la reglobulisation tarde à se produire, où l'anémie reste intense malgré plusieurs transfusions. Si ce tableau s'accompagne d'une réticulocytose faible ou absente, d'une érythroblastose médullaire modérée, la corticothérapie doit être mise en oeuvre sans tarder. A plus forte raison, s'il existe une érythroblastopénie traduisant un blocage de la maturation médullaire, une granulopénie et une thrombopénie traduisant l'extension du processus d'auto-immunisation, le traitement hormonal doit être rapidement institué, sans même attendre les résultats de l'examen immunologique. Dans ces cas, naguère souvent mortels, la cortisone peut donner des résultats remarquables en levant semble-t-il l'inhibition qui pèse sur la maturation de la série rouge et en permettant au processus de régénération d'entrer en jeu.

Dans les formes chroniques à poussées aiguës successives, la conduite doit être beaucoup plus nuancée.

A la phase aiguë initiale, des transfusions de sang frais sont indiquées. Mais dès que l'évolution prend une allure traînante, dès que des rechutes apparaissent, les transfusions seront utilisées avec beaucoup de prudence et de parcimonie. Des globules rouges déplasmatisés leur seront de préférence substitués. D'action purement palliative, les transfusions ont pour mission essentielle de parer aux à-coups et aux poussées de déglobulisation grave.

La corticothérapie constituera la base du traitement. Elle sera comme on l'a dit, intense et prolongée, et sera pratiquée si nécessaire sous la protection d'antibiotiques. Des intervalles de repos de quelques jours entre chaque cure de cortisone permettront le plus souvent de continuer la thérapeutique hormonale pendant plusieurs mois ou même., si c'était nécessaire, pendant plusieurs années.

Le plus souvent, grâce à cette thérapeutique palliative assidue la guérison pourra être obtenue. Dans des cas plus rares, l'hormonothérapie s'avère insuffisante à juguler à elle seule l'hémolyse pathologique. La Splénectomie, que l'on a ainsi retardée au maximum dans l'espoir de l'éviter définitivement, sera pratiquée après une bonne préparation. Elle sera suivie d'un nouveau traitement hormonal qui sera prolongé le temps nécessaire pour que la guérison se manifeste.

Il convient de faire entrer dans une catégorie spéciale les très rares formes chroniques à rechutes successives où l'examen immunologique reste négatif, à l'exemple de notre observation n° 5. Ici encore, ce n'est pas à la splénectomie mais bien à un traitement hormonal prolongé que l'on aura recours, selon les modalités indiquées plus haut. En faisant preuve de son efficacité, ce traitement semble en même temps indiquer l'existence d'un processus auto-immun sous jacent, que nos moyens d'investigation actuels ne parviennent pas encore à mettre en évidence.

CONCLUSION

Le processus de guérison au cours des Anémies Hémolytiques acquises primitives peut être considéré comme un processus de désensibilisation. Cette désensibilisation peut se produire d'une façon rapide et quasi-spontanée : c'est le cas de la plupart des formes aiguës rapidement curables. Ailleurs, ce processus peut se prolonger durant des mois ou des années. Dans les formes chroniques à poussées successives, ni les transfusions, ni la splénectomie, ni même l'hormonothérapie n'ont de vertu curative. Ils constituent des traitements palliatifs, qui judicieusement maniés, permettent d'attendre l'heure de la guérison spontanée.

Pour pouvoir affirmer que la guérison d'une anémie hémolytique acquise est totale et définitive, il est indispensable de disposer de critères cliniques et biologiques :

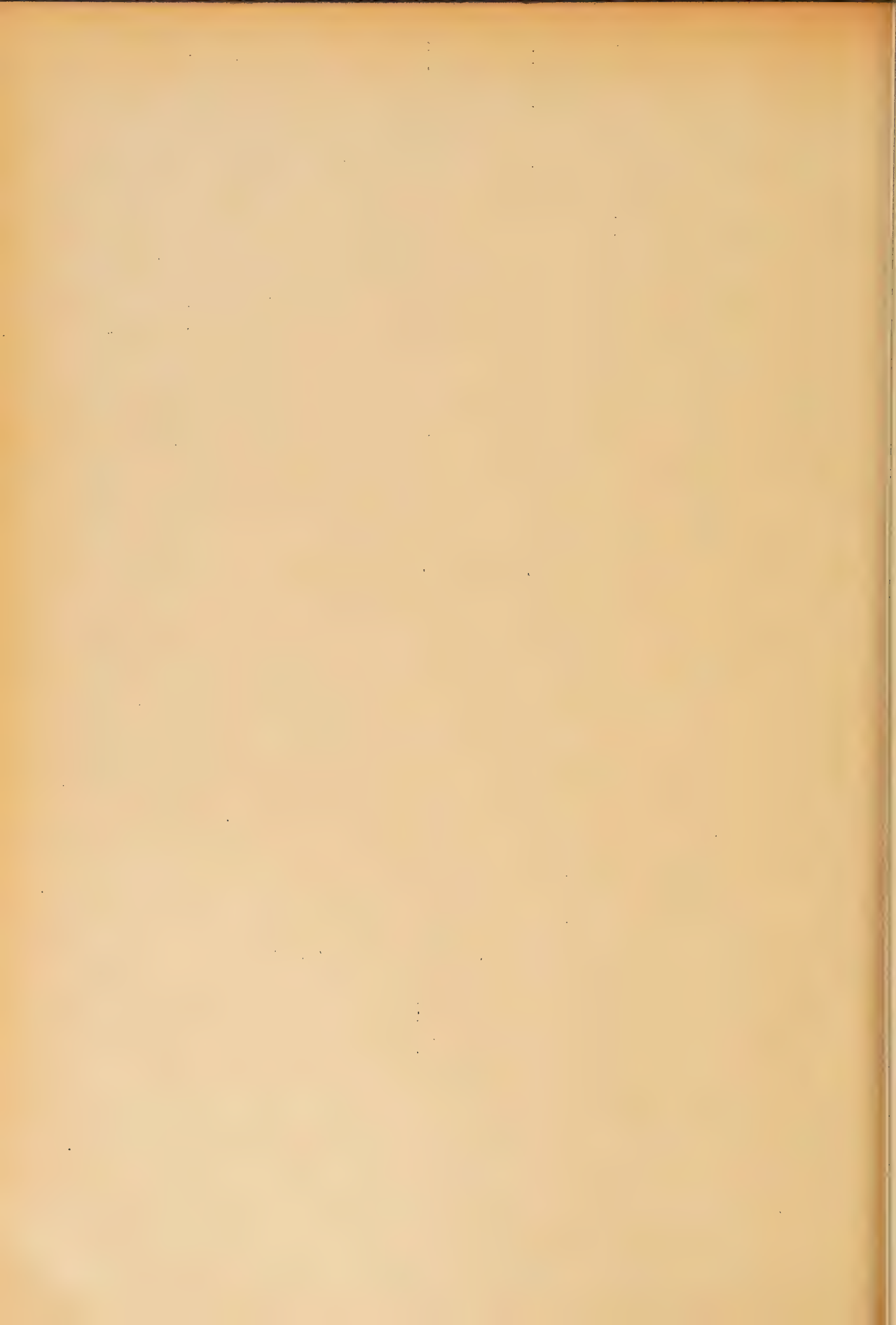
- critère clinique : disparition de la splénomégalie.
- critère hématologique : disparition de tous les stigmates d'hémolyse.
- critère immunologique enfin : disparition de tous les auto-anticorps anormaux. Les tests biologiques peuvent persister longtemps positif après la guérison clinique apparente. Mais une guérison définitive s'accompagne de la disparition de tous les résultats positifs. (DAUSSET et VIDAL)

LES RESULTATS OBTENUS AVEC LES DIVERSES METHODES THERAPEUTIQUES DANS 57 CAS D'ANEMIE HEMOLYTIQUE
rapportés chez des enfants âgés de 7 semaines à 8 ans

Sans traitement	Transfusions seules	Splénectomie	Hormonothérapie	Association : hormonothérapie + splénectomie
5 cas	33 cas	8 cas	5 cas	6 cas
G	G D	G D	G D	G D
3	29 4	5 3	4 1	5 1
60 %	88 % 12 %	62 % 38 %	80 % 20 %	83 % 17 %
		ABT BEREY DAVID MILLICHAP DENYS GASSER LEJEUNE MAC-DANIEL	MEYER CHAPTAL FONTAN ROSE	ROSE LEJEUNE VERGER DANAN GASSER
Total des cas soumis à l'hormonothérapie : 11 cas : 9 guérisons (82%) et 2 décès (18%)				

Notes : G : Guérison ou stabilisation durable.
D : Décès.

{ Dans presque tous les cas des rubriques 3/ , 4/ , 5/ , des transfusions ont été associées aux traitements indiqués.



OBSERVATIONS

ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES PRIMITIVES

(Observations n° 1 à 11)

OBSERVATION I

L'enfant CLAE... Catherine, âgée de 3 ans,

est hospitalisée dans le Service du Professeur JULIEN MARIE le 5 décembre 1950 à cause de l'émission d'urines rouges.

Histoire de la maladie:

Le 24 Novembre apparaît une conjonctivite purulente qui se bilatéralise rapidement. En même temps, l'enfant devient fatiguée, perd l'appétit.

Le 26 Novembre, apparaît une toux sèche, émétisante, s'accompagnant d'une élévation thermique modérée, ne dépassant pas 38°8.

L'appétit est médiocre, l'asthénie importante, l'enfant dort mal. Mais surtout, cette enfant d'habitude bien colorée devient progressivement de plus en plus pâle, phénomène qui n'a pas manqué de frapper l'entourage. En somme, pendant huit jours, on assiste à une atteinte d'allure infectieuse et saisonnière des voies aériennes supérieures, accompagnée d'une conjonctivite, d'une fièvre modérée, au cours de laquelle s'installe une pâleur progressive.

C'est le 4 décembre 1950 qu'apparaît un nouveau signe important : l'enfant émet des urines rouge-brun foncé, laissant un important sédiment. Quelques heures avant la miction, l'enfant avait ressenti un frisson ayant duré quelques minutes et une cyanose passagère de la face et des mains. La miction, la première de la journée, survient à midi. Une seconde miction, au cours de l'après-midi aura encore une coloration rouge foncé, mais les urines émises au cours de la soirée seront presque claires, à peine orangées. L'enfant n'avait pas quitté le lit durant toute la journée. L'appartement était bien chauffé; aucun bain froid n'avait été administré à la malade qui avait reçu la veille au soir un lavement tiède.

Le 5/12/50, au matin, les urines ont un aspect normal. L'enfant continue à tousser. Elle ressent quelques douleurs au niveau des membres inférieurs. Devant cet état, le médecin l'adresse dans le Service. Il convient de souligner que l'enfant n'a reçu aucun médicament par voie générale, le traitement ayant consisté en un collyre et en gouttes nasales.

Le 5/12/50, vers 19 heures, dans le Service, l'enfant émet à nouveau des urines brúnâtres ayant le même aspect que la veille.

Antécédents :

Il s'agit d'un enfant né au terme de 8 mois 1/2 après une grossesse et un accouchement normal. Elle n'a ni frères, ni sœurs. Son développement psychomoteur a été satisfaisant. Elle a présenté à l'âge de 5 semaines un état toxique ayant nécessité un séjour de 15 jours à l'hôpital.

Examen initial du 6 Décembre 1950.

- Les téguments sont d'une pâleur cireuse, contrastant avec des muqueuses relativement bien colorées.

- Le foie est modérément hypertrophié : il mesure 9 cm. sur la ligne mamelonnaire.

- La rate paraît normale.

- Il n'existe pas de douleur à la palpation lombaire.

- Le reste de l'examen somatique paraît normal.

- Les urines sont ce jour de coloration normale. Elles contiennent pas d'albumine. L'examen ORL révèle une otite congestive.

Le signe du lacet est négatif, le temps de saignement est de 2 minutes, le temps de coagulation de 6 minutes.

Examens de laboratoire :

L'examen des urines de la veille, d'aspect rouge foncé, révèle :

1) à l'examen du culot :

- pas d'hématies,
- pas de cylindres,
- quelques leucocytes.

2) les réactions péroxydasiques sont fortement positives. Cet ensemble constitue la preuve d'une hémoglobinurie importante. Par contre, dans les urines prélevées 48 heures après, le 7/12 et dont l'aspect est normal :

- les réactions péroxydasiques sont négatives,
 - la recherche du fer dans les urines est négative
- il n'y a pas d'hémosidérinurie.

• L'urée sanguine est à 0,32 le 7/12/50

• Le BW est négatif,

• L'examen hématologique révèle une anémie isochrome.

Globules rouges	3.550.000
Globules blancs	17.200
HB	70%
VG	0, 92%
poly. neutro	74%
lympho	25%
mono	1%

• le myélogramme (15/12) est voisin de la normale et révèle en particulier 18% de cellules de la série érythroblastique.

Le dosage de la bilirubine directe et indirecte n'a pu être pratiqué : le sang s'est trouvé hémolysé à deux reprises.

Pour la même raison, on n'a pas pu pratiquer l'étude de la résistance globulaire. Le sang était déjà hémolysé dans le sérum physiologique.

Examen immuno-hématologique (12 Décembre, Dr. DAUSSET)

Hématies :

Forme : pas de sphérocytose, hématies très plates.

Épaisseur moyenne : 1,97 mm.

Diamètre moyen : 7,8 mm.

Rouleaux : tendance à former des amas plutôt que des rouleaux.

Résistance globulaire :

- Mécanique : résistance diminuée légèrement par rapport au témoin.

- A la chaleur : (test de Hegglin-Maier) résistance très diminuée, hémolyse importante après 3 heures d'é-tuve à 37° ou même à la température du laboratoire.

- Test de Donath-Landsteiner : négatif,

- Test de Coombs direct : négatif,

- auto-agglutination en plasma-albumine à 37° : négative.

- Recherche des agglutinines dans le sérum en plasma-albumine : négative.

Evolution :

Le traitement consistera d'abord en l'injection d'ex-trait hépatique auquel on adjoint ensuite de la pénicil-line à cause de la réapparition de signes infectieux.

L'évolution est en effet marquée par la superposition des signes d'anémie hémolytique qui guérit totalement et d'une façon quasi spontanée, et des signes d'infec-tion saisonnière à rechutes dans le domaine des voies aé-riennes supérieures.

1) Au point de vue hématologique, l'anémie progresse lé-gèrement pendant encore une semaine, et le 14/12 on note 3 millions de GR avec une valeur globulaire de 1,01. Puis la remontée s'effectue rapidement, 4.080.000 de GR le 27/12, et enfin 4.480.000 le 17. Janvier 1951. Les urines restent normales.

2) Pendant cette période, les signes respiratoires re-prennent le 6 janvier 1951. Après une sédation, la fièvre se rallume, accompagnée de toux et de signes de rhino-bronchite.

Enfin le 24 Janvier apparaît une éruption de rougeole contractée dans le Service. Celle-ci oblige à évacuer l'enfant dans un service de contagieux.

Résumé :

Chez une enfant de 2 ans 1/2, survient au cours d'une infection bronchique saisonnière une anémie hémolytique accompagnée d'une hémoglobinurie révélatrice qui se répète lors de premières 48 heures. L'anémie se répare progressivement et ne se reproduit pas malgré la récurrence de l'infection respiratoire. L'examen hématologique révèle une fragilité globulaire anormale avec légère diminution de la résistance mécanique, et surtout abaissement considérable de la résistance globulaire à la chaleur, avec hémolyse importante à l'étuve et même à température ambiante.

o

o o

OBSERVATION II

L'enfant CLAI... Laurence dans le service du Professeur JULIE MARIE, le 15 Août 1951, à l'âge de 10 mois, avec le diagnostic de leucose aigue vraisemblable.

Antécédents :

Il s'agit d'une première enfant, née 3 semaines avant terme, après une grossesse et un accouchement normaux. Le poids de naissance était de 2 kg 150. L'enfant a poussé son premier cri après 3 ou 4 minutes de réanimation.

Si son développement pondéral a été satisfaisant, il existait un certain retard psychomoteur. L'enfant n'aurait commencé à sourire que vers l'âge de 3 mois. Elle n'arrive pas encore à s'asseoir sans aide. On relève une pneumopathie aigue fébrile à l'âge d'un mois. Les parents sont en bonne santé.

Histoire de la maladie :

L'enfant était en excellente santé lorsque les premiers signes insolites apparurent le 12 août 1951. A cette date l'enfant refuse ses biberons et vomit ses repas. Il n'existe ni diarrhée, ni signes d'infection rhinopharyngée. Durant les 48 heures qui suivent, la température s'élève progressivement à 39° et une pâleur intense apparaît.

Le 14 août, le médecin traitant demande d'urgence un examen hématologique. Celui-ci semble révéler une anémie à deux millions de GR, et 26.000 globules blancs dont 71% de cellules indifférenciées. Ce résultat inspirant la crainte d'une leucémie aigue, on décide l'hospitalisation aux Enfants Malades.

Examen à l'entrée, le 16 août 1951.

L'enfant est asthénique, prostré, réagissant peu. Sa température est normale.

Téguments et muqueuses sont d'une pâleur intense.

Hormis cette pâleur, le reste de l'examen se révélera pratiquement négatif.

Le foie est de volume normal, la rate n'est pas palpable. L'examen cardio-pulmonaire ne révèle rien d'anormal.

Un interrogatoire soigneux ne permet de révéler aucune absorption médicamenteuse durant la période ayant précédé le début de la maladie.

Examens de laboratoire :

L'hémogramme pratiqué dès l'arrivée montre :

Taux d'hémoglobine	40%
Globules rouges	2.320.000
Globules blancs	30.800
Valeur globulaire	0,89%

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	47%	
Lymphocytes	40%	
grands lymphocytes	8	} 53
monocytes	5	

Erythroblastes : 4% des éléments blancs. Anisocytose, poikilocytose polychromatophilie très marquées.

Le myélogramme est pratiqué le lendemain, 18 août.

granulocytes	{ Myéloblastes 2	} 34,5%
	{ Promyélocytes 2	
	{ Myélocytes neutrophiles 1,5	
	{ Métamyélocytes " 3	
	{ Polynucléaires 24,5	
	{ " éosinophiles 1,5	
	{ Lymphocytes 20%	
normoblastes	{ Pronormoblastes 1	} 45,5
	{ Normoblastes basophiles 2,5	
	{ " polychromatophiles 7	
	{ " acidophiles 35	

La caractéristique essentielle de la moëlle est sa richesse considérable en éléments de la série rouge, le rapport :

NORMOBLASTES
GRANULOCYTES étant de 1,4.

Il existe une réticulocytose considérable à 25% le 21 août. A cette même date, l'étude de la résistance globulaire aux solutions salines a révélé des chiffres voisins de la normale :

(H 1 = 4,8 ; H 2 = 4,4 ; H 3 = 3)

Le volume globulaire total était 29 cm³ % et le volume globulaire moyen de 82 microns (normale 90). L'étude de l'hémostase s'est également révélée normale.

Le culot urinaire était normal. L'examen immunologique, et en particulier le test de Coombs n'a malheureusement pas été pratiqué.

Evolution et traitement :

Pendant une première période, allant du 15 au 19 août, la thérapeutique consiste en deux transfusions de sang frais isogroupe ORH + de 50 cc, auxquelles sera associé pendant 4 jours un traitement cortisonique de 25 mg par jour. Sous l'influence de ce traitement, le teint de l'enfant se recolora, sa température qui oscillait aux environs de 38° revient à la normale.

Mais le 20 août, la température s'élève à 39°, une cyanose discrète apparaît, justifiant l'oxygénothérapie. La cause de cet épisode ne pourra pas être éclaircie : les poumons sont normaux cliniquement et à la radio, l'hémoculture se révélera négative. L'examen des tympans ne décèle rien d'anormal. Il ne s'agit pas non plus d'une poussée de déglobulisation, puisque la numération révèle une régression nette de l'anémie : à la date du 21/8 il existe 3.500.000 globules rouges. En tous cas, on arrête la cortisone, que l'on remplace par un traitement antibiotique à base de pénicilline et streptomycine.

En 48 heures, l'apyrexie est obtenue, et dès lors l'évolution sera simple et rapidement favorable. La numération du 31 août révèle 3.600.000 globules rouges. Celle du 5 septembre, veille de la sortie 4.120.000 globules rouges, avec une formule leucocytaire normale. Une ponction médullaire, pratiquée à la même date, montre une moelle de composition normale. L'importante érythroblastose initiale a régressé et les érythroblastes sont au taux de 19%.

L'enfant a été revu périodiquement depuis sa sortie à la consultation externe du Service.

Elle a présenté en août 1952 une crise convulsive isolée, sans rapport avec l'anémie hémolytique survenue un an auparavant. Hormis cet incident, le développement de l'enfant est satisfaisant, son aspect floride et son teint rosé.

Résumé :

Anémie hémolytique de survenue brutale ayant fait discuter en ville le diagnostic de leucose aigue. Guérison rapide en 3 semaines. Pas d'étude immunologique.

OBSERVATION III

L'enfant MEN... Françoise, âgée de 4 ans entre dans le Service du Professeur JULIEN MARIE le 15 décembre 1952 pour anémie et ictère.

- Histoire clinique :

Les premiers signes apparaissent vers le 1er décembre 1952. A cette date, l'enfant perd son appétit, son entrain au jeu et devient asthénique. Une pâleur discrète est remarquée par les parents. Comme elle tousse d'une façon d'ailleurs modérée, ses parents lui donnent des suppositoires de théophylline et un sirop à base de thiocol. L'enfant absorbera en tout 12 cuillères à café de ce sirop, ce qui correspond à une dose totale de 4 grammes de thiocol (soit deux grammes de gailacol).

Toutefois la pâleur s'accroît progressivement, et bientôt il s'y associe une teinte ictérique des téguments. Le 8 décembre, l'ictère se généralise et devient assez intense. Il s'accompagne d'urines fortement colorées, sans décoloration des selles. Il n'y a pas de prurit. Durant toute cette période, il existe une fièvre oscillant entre 37°2 et 38°2. Le médecin qui est alors appelé demande une numération sanguine. Celle-ci révélant une anémie intense à 1.890.000 globules rouges, l'enfant est adressé d'urgence dans le Service.

Antécédents :

Enfant née à terme dont le développement somatique et psychique a toujours été normal. On ne relève aucun antécédent pathologique notable.

Un frère aîné âgé de 6 ans est bien portant.

Le père présente un passé allergique à type d'asthme et de rhume des foins. La mère a été atteinte en 1951 d'un ictère infectieux fébrile de courte durée. Mais l'on ne relève aucun stigmate familial d'ictère hémolytique.

Examen à l'entrée le 15 décembre 1952. :

La pâleur des téguments et des muqueuses est manifeste. Les conjonctives sont décolorées, les lèvres très pâles. Sur ce fond de pâleur se détache une pigmentation jaune modérée qui respecte d'ailleurs les conjonctives. Il n'existe pas de purpura.

Si l'on excepte la pâleur des muqueuses, l'examen du buccopharynx est normal.

L'examen des organes hématopoïétiques ne révèle rien d'anormal : le foie est de volume normal, la rate n'est pas perçue. Il existe une micropolyadénopathie d'allure banale.

L'examen cardiovasculaire révèle un souffle systolique de pointe vraisemblablement d'origine anémique et une tachycardie à 120.

Examens de laboratoire :

Numération et formule sanguine pratiquées le jour de l'arrivée le 15/12 :

Hémoglobine 40%
Hématies 1.840.000
Leucocytes 8.600
Valeur globulaire : 1,1

Formule leucocytaire :

polys neutrophiles	80	}	81%
polys éosinophiles	1		
lymphocytes	3	}	19%
moyens monos	12		
monocytes	4		

érythroblastes acidophiles 2%

anisocytose - polychromatophilie assez marquée.
réticulocytes = 20%.

plaquettes : 260.000 par mm³. normales sur lame.

résistance capillaire (au capillo-dynamomètre) normale

diamètre moyen des hématies : 8,5 μ (normal)

résistance globulaire : aux solutions hypotoniques normale .

H1 = 4,4 ; H3 = 3,2

Myélogramme :

polynucléaires neutrophiles	4	}	42%	
méta myélocytes	"			23
myélocytes	"			12
pronyélocytes	"			1
myéloblastes				2
lymphocytes			8%	
pro-érythroblastes	3	}	50%	
érythroblastes éosinophiles	10			
" " polychromatophiles	10			
" " acidophiles	27			

donc érythroblastose très marquée.

Le dosage de la bilirubine en montre une discrète élévation le 16/12.

(bilirubine directe	8 mg.
(bilirubine indirecte	4 mg.

L'examen des urines ne révèle ni sels ni pigments biliaires, mais une élimination importante d'urobiline. Enfin, le fond d'oeil, les radios du squelette ne révéleront rien d'anormal, et le prélèvement de gorge montrera de nombreuses chainettes de streptocoque non hémolytique.

Traitement et évolution :

Des transfusions de sang isogroupe RH + étaient envisagées chez l'enfant en raison de l'intensité de son anémie, mais devant l'évolution spontanément régressive on décide d'y surseoir. Effectivement le subictère disparaît en quelques jours et l'anémie se répare rapidement comme en témoignent les numérations successives : 2 millions de globules rouges le 17 décembre (avec anisocytose et polychromatophilie très marquée), 2.760.000 globules le 20 décembre, 3.800.000 le 30 décembre. Pour parachever la guérison, on institue du 1er au 10 janvier 1953 un traitement cortisonique de 75 mg par jour. L'enfant sort du Service le 10 janvier en excellente condition. Il a été revu à la consultation, durant les mois qui ont suivi. Son amélioration semblait stable.

Le 31 Mars 1953, la numération montrait 4.200.000 globules rouges avec formule leucocytaire normale.

Enquête étiologique et immunologique.

Etiologie :

La seule absorption de médicament ayant quelques toxicité que l'on ait pu relever chez cet enfant est un sirop sédatif de la toux, contenant du thiocol dont le corps actif est le gaïacol. Toutefois, la dose totale de Gaïacol soit 2,60g. en quatre jours est une dose modérée. A notre connaissance, aucun cas d'anémie hémolytique due au gaïacol n'a été publié jusqu'à ce jour. Enfin, la constatation d'un test de Coombs positif est exceptionnelle au cours des anémies hémolytiques d'origine toxique.

La réaction de Hirst pratiquée les 19 et 30 décembre (Melle CATEIGNE) plaide en faveur d'une grippe A'.

		1er prélèvement	2ème prélèvement
antigène A'	S.1951	1/1. 280	1/1. 280
"	A' D.48	1/6 40	1/3 20

Examen immunologique (Dr. Dausset) du 24/12

Tests globulaires :

- Coombs direct : négatif avec l'antiglobuline fabriquée à partir du sérum animal.

Par contre, ce test, est positif avec l'antiglobuline fabriquée à partir de sérum humain.

- Auto agglutination en sérum albumine : négatif
- Auto agglutination des hématies trypsinisées : négatif .

Tests sériques :

- Coombs indirect : négatif.
- Iso-agglutination en sérum albumine : négatif.
- Iso-agglutination des hématies trypsinisées : négatif.
- Agglutinines froides : 1/16

Conclusion :

Dissociation entre les résultats du tests de Coombs selon le mode de fabrication de l'antiglobuline, dissociation très rarement rencontrée.

Un nouvel examen immunologique est pratiqué le 22 janvier. Il est entièrement négatif. Le test de Coombs a été étudié de nouveau avec trois antiglobulines différentes. (Institut Pasteur, Centre National de Transfusion et antiglobuline hollandaise). Il s'est révélé négatif, de même que la recherche des hémolysins chaudes, froides et biphosiques.

Résumé :

Anémie hémolytique apparue chez un enfant de 4 ans, au cours d'un épisode grippal, s'accompagnant d'une anémie intense avec subictère. L'évolution a été rapidement et spontanément régressive. Parmi les étiologies envisagées, le rôle d'un sirop contenant du gaulacol semble peu probable. L'existence d'une grippe A' est affirmée par la positivité de la réaction de Hirs mais le rôle de cette grippe dans la genèse de l'anémie hémolytique est impossible à déterminer dans l'état actuel de nos connaissances. On remarquera que les agglutinines froides étaient à un taux normal (1/16).

Enfin, particularité rare et remarquable, le test de Coombs direct a été transitoirement positif avec une antiglobuline fabriquée à partir d'un sérum humain, tout en restant négatif avec une antiglobuline standard obtenue à partir d'un sérum d'origine animale. Quelle que soit l'interprétation de ce phénomène, il amène à classer l'observation présente parmi les anémies hémolytiques d'origine immunologique.

OBSERVATION IV

L'enfant JES... Bernard, âgé de 8 mois, entre dans le Service du Professeur JULIEN MARIE le 2 février 1953, adressé par le Docteur Fabre (Service ORL des Enfants Malades) pour un syndrome anémique grave.

Histoire de la maladie :

L'enfant avait fait un premier séjour dans le Service ORL entre l'âge de 2 et 6 mois pour une ostéomyélite du maxillaire supérieur. Cette dernière s'était fistulisée en deux points : dans la fosse nasale droite et au niveau de la gencive supérieure du même côté. Les fistules s'étaient accompagnées d'un oedème de voisinage important et donnaient issue à un pus mal lié.

La fistule maxillaire fut curetée en septembre 1952, puis traitée par des instillations locales d'un mélange de streptokinase-streptodornase.

L'enfant était sorti en excellent état, la brèche opératoire de la fosse canine complètement fermée.

Après un intervalle libre de 4 mois, l'enfant est ramené le 1er février 1953 au Service ORL car la veille était apparue une nouvelle fistule située au voisinage de l'angle externe de l'oeil droit et donnant à nouveau issue à un pus mal lié.

Mais alors que les parents n'avaient rien remarqué d'anormal, le Docteur Fabre a été immédiatement frappé par la coloration à la fois pâle et ictérique des téguments de l'enfant et a demandé son transfert dans le Service du Professeur JULIEN MARIE.

Examen du 3 février 1953.

Le lendemain de son entrée, on se trouve en présence d'un nourrisson de 8 mois, en bon état de nutrition.

Les téguments et les muqueuses sont d'une pâleur intense et généralisée. De plus la peau est d'une teinte jaunâtre, et les conjonctives subictériques.

Il existe par ailleurs des ecchymoses. Les unes sont spontanées et siègent au niveau de la paume des mains. D'autres sont provoquées et siègent au niveau des fesses, à l'endroit des injections intra-musculaires. En outre, un très discret purpura pétéchial est visible au niveau de l'avant-bras gauche.

La splénomégalie est indiscutable. La rate est ferme, presque dure, entièrement perçue sous le rebord costal car en partie ptosée.

Le foie est modérément hypertrophié. Il déborde de près de 3 travers de doigt les fausses côtes et mesure 8 cm sur la ligne mamelonnaire.

Par contre, les aires ganglionnaires sont intactes.

À l'angle externe de l'œil droit, on remarque une fistule d'où s'écoule un pus filant, témoin du réveil récent d'une ostéomyélite du malaire.

On note enfin des signes d'un rachitisme modéré : ramollissement périscissural et craniotabès discret, chapelet costal.

Le reste de l'examen donne peu de renseignements. Les poumons sont le siège de quelques râles de bronchite. Il existe une tachycardie régulière à 160. Mais l'on est surtout frappé de constater que l'enfant ne paraît nullement affecté par l'anémie intense dont il est manifestement atteint. Il joue et se comporte normalement.

Examens de laboratoire :

hémogramme du 3/2/55

hémoglobine 30%
hématies 1.600.000
leucocytes 16.000
valeur globulaire 0,93.

Formule leucocytaire :

polynucléaires neutrophiles	: 42	} 43 %
" éosinophiles	1	
lymphocytes	56	} 57%
monocytes	1	
Erythroblastes acidophiles		2%
<u>Réticulocytes</u>	<u>28%</u>	

Les divers tests de fragilité des hématies se révèlent négatifs (Dr. Dausset).

Résistance osmotique :

Hi = 5, Ht = 3

Résistance mécanique : normale

Le test à l'acide, le test de Crosby, sont négatifs.

Ponction sternale du 3 février :

granuleux	{ Myéloblaste	1	} 31 %
	{ Myéloblastes neutrophiles	10	
	{ Métamyélocytes "	13	
	{ " éosinophiles	1	
	{ polynucléaires neutrophiles	5	
	{ " éosinophiles	1	
	lymphocytes		21 %
série rouge.	{ proérythroblastes	4	} 48%
	{ érythroblastes basophiles	6	
	{ " polychromatophiles	14	
	{ " acidophiles	24	

L'étude de la crase sanguine révèle des perturbations très discrètes.

Le signe du lacet est positif, mais la résistance capillaire mesurée à l'aide de la ventouse s'avère normale.

Le taux de prothrombine est abaissé à 55%. Par contre, les temps de saignement et de coagulation sont normaux, et les plaquettes sont au nombre de 245.000

L'azotémie est à 0,50 ‰ le 4 février.

Le dosage de la bilirubine sanguine du 3 février montre une élévation nette :

bilirubine directe	24 mg.
bilirubine indirecte	16 mg.

Examen des urines :

Pratiqué à l'entrée, cet examen révèle un culot normal et la présence d'urobiline. Les recherches du sang sont négatives et le persisteront pendant toute la durée de l'évolution.

L'examen du fond d'oeil, révèle une pâleur diffuse, intéressant les vaisseaux et l'absence d'hémorragies.

Enfin, les radiographies du squelette, si elles confirment le rachitisme ne montrent aucun stigmate de la maladie de Cooley, dont l'enfant, n'a d'ailleurs pas la morphologie.

Evolution et traitement :

Sous le couvert d'antibiotiques (pénicilline, terramycine, puis auréomycine) que nécessitait la persistance d'une infection locale à staphylocoques, le traitement a consisté d'abord en transfusions isogroupes ARH +, de sang frais d'abord, de globules déplasmatisés ensuite. Malgré cette thérapeutique, la déglobulisation persiste et s'accroît de façon dramatique. C'est alors que la corticothérapie, instituée du 19 février au 8 mars, rétablit la situation d'une façon brillante et inespérée et amène une rémission stable, que l'on espère définitive.

1) Evolution initiale du 2 au 18 février :

Malgré des transfusions quotidiennes de sang frais, le nombre des globules rouges n'augmente pas. Il est de 1.800.000 le 7 février. Après deux jours sans transfusions, la déglobulisation devient alarmante : le 9 février les globules rouges ne sont plus qu'à 890.000. On décide alors d'administrer chaque jour à l'enfant 100 cm³ de globules déplasmatisés. Le nombre de globules rouges remonte transitoirement à 1.780.000 le 14 février, très rapidement suivi d'une rechute inquiétante à 900.000 hématies.

En même temps, l'ictère s'accroît et se généralise, le foie et la rate s'hypertrophient nettement. La température qui était restée subnormale, s'élève à 38°5. En contraste avec cette atteinte sévère, le comportement de l'enfant ne s'est pas modifié : il est gai et joue volontiers. Mais son appétit décline, il perd 400 grammes en quelques jours et se dénutrit rapidement.

2) Traitement cortisonique (du 19 février au 8 mars) :

Un traitement par la cortisone est alors institué. L'enfant recevra d'abord 50, puis 75 et enfin 100 mg de cortisone

par jour sous la protection de 0,50 d'auréomycine quotidienne et d'un régime sans sel. Les résultats sont rapides et spectaculaires. Après avoir plafonné autour du chiffre de un million, le nombre de globules rouges remonte le 5^e jour (soit le 23 f à 1.950.000, à 2.850.000 le 25 février, à 3.500.000 le 26, 3.900.000 le 28, et 4.500.000 le 5 mars. Les deux premiers jours de la corticothérapie, des transfusions de 50 grammes sont pratiquées, mais il devient inutile de les poursuivre. En quelques jours, la température revient à la normale, l'ictère se dissipe, les téguments se recolorent. Le foie et la rate diminuent de volume.

Le 26 février, devant la constatation de quelques œdèmes et d'une discrète hypertension, l'on diminue progressivement la dose de cortisone à 75 mg d'abord, puis à 50 mg. Lorsque le traitement cortisonique est arrêté, le 9 mars, l'enfant est en excellent état, et son chiffre de globules rouges est à 4.500. Signalons que la fistule qui avait motivé l'admission de l'enfant aux Enfants Malades s'était complètement tarie dans l'intervalle.

L'amélioration clinique et hématologique se maintient pendant les semaines suivantes malgré l'arrêt définitif de la corticothérapie. Le 18 Mars, apparaît une rougeole contractée dans le Service, mais qui n'altère en rien la rémission de l'anémie hémolytique.

Depuis sa sortie, l'enfant a été suivi, à la consultation externe du Service par des numérations périodiques. Une baisse discrète et progressive des hématies a été observée pendant les six semaines qui ont suivi le nombre des globules rouges n'étant plus que de 3.750.000 le 25 mars. Puis, une remontée progressive a été notée, atteignant 4.800.000 globules rouges le 25 juin, malgré une coqueluche intercurrente.

Etude immunologique (Docteur Dausset)

A/ Le premier examen fait le 4/2/53, trois jours après le début a donné les résultats suivants.

Tests globulaires :

Test de Coombs direct : positif faible sur globules séparés à température de laboratoire, pratiqué avec l'anti-globuline de l'Institut Pasteur, et négatif le lendemain avec la même antiglobuline et antiglobuline hollandaise.

Test direct à la trypsine : négatif

Tests sériques :

Test de Coombs indirect pratiqué en milieu neutre : il est positif sur 6 variétés de globules contenant tous les antigènes communs.

Test indirect à la trypsine sur les mêmes variétés d'hématies : négatif.

Recherche des hémolysines :

a) Franche hémolyse à 37° dans les tubes contenant le sérum du malade acidifié et des iso-globules (qu'il y ait ou non une phase froide préalable ou non). Le chauffage du sérum

pendant 1/2 heure à 56° inhibe cette hémolyse et l'adjonction de complément ne retarde pas l'action hémolysante.

b) Les globules malades hémolysent dans les mêmes conditions, c'est à dire après contact avec le sérum malade acidifié. Cependant la réaction n'est visible qu'après remplacement du sérum malade par du sérum humain frais.

Titre du complément : 1/32

Pouvoir anti-complémentaire : négatif.

B/ Deuxième examen fait le 12/2 1953.

Le test Coombs direct était positif, mais seulement avec des globules prélevés, transportés et lavés à 37°, alors qu'il demeure négatif avec plusieurs anti-globulines différentes sur les globules ayant séjourné à froid et ayant été lavés à température de laboratoire.

Le test direct à la trypsine n'a pas été fait ;

Tests sériques :

Le test de Coombs indirect n'a pas été fait.

Le test indirect à la trypsine n'a pas été fait.

La recherche des hémolysines est restée négative.

C/ Troisième examen fait le 20/2/53 (veille de l'administration de la cortisone).

Le test de Coombs indirect est négatif.

D/ Quatrième examen fait le 7/5/53. (sous cortisone)

Le test de Coombs direct et indirect est négatif.

En résumé, il a été trouvé dans le sérum de cet enfant une hémolysine chaude agissant en milieu acide, directement sur les isoglobules et seulement après remplacement par du sérum humain frais, sur les auto-globules.

Le test de Coombs direct était positif sur les globules séparés à chaud.

Le test de Coombs indirect était fortement positif en milieu neutre sur 6 variétés de globules contenant tous les antigènes connus. Le test direct et indirect à la trypsine est négatif.

Discussion :

On est frappé par les faits suivants :

- Existence d'une hémolysine active en milieu acide aussi bien sur les auto que sur les iso-globules.

- Fixation d'une globuline en milieu neutre sur les isoglobules in vitro, et sur les auto-globules in vivo.

- Négativité des tests d'agglutination après trypsination, aussi bien des auto que des iso-globules, alors que ces réactions sont, en cas d'agglutinines incomplètes, toujours parallèles aux tests de Coombs.

On en déduit que la globuline décelée par les tests de Coombs n'est pas une agglutinine incomplète, mais est l'hémolysine détectée par ailleurs. La nature immunologique de

cette hémolysine est probable, mais ne peut être affirmée : étant thermolabile, elle ne peut être réactivée par le complément ajouté au sérum inactive.

Résumé :

Enfant de 8 mois qui au cours de la rechute d'une ostéomyélite staphylococcique du maxillaire supérieur présente une anémie hémolytique sévère avec hépatomégalie et splénomégalie sans hémoglobinurie.

Malgré les transfusions de sang frais total d'abord, puis de globules déplasmatisés, la situation devient dramatique après trois semaines d'évolution du fait d'une déglobulisation extrême à 900.000 hématies. C'est alors qu'un traitement cortisonique provoque une amélioration rapide et brillante. La rémission obtenue s'est maintenue malgré une rougeole puis une coqueluche intercurrentes. L'examen immunologique a décelé initialement une hémolysine active en milieu acide, de nature probablement immunologique.

Commentaires :

Cette observation est intéressante pour trois raisons majeures :

- elle montre d'une façon évidente l'intérêt et l'efficacité du traitement hormonal du cours des anémies hémolytiques dans lesquelles le pronostic vital immédiat se trouve compromis.

- cette observation illustre la possibilité de détecter au cours des anémies hémolytiques de l'enfant une hémolysine acide isolée. De tels cas ont été très rarement rapportés dans la littérature. On connaît les hémolysines froides complètes de titre élevé dans les anémies hémolytiques consécutives par exemple à une pneumonie à virus.

Il ne peut être question ici d'une telle hémolysine puisque le titre des agglutinines froides n'est pas augmenté.

- enfin l'apparition de l'anémie au cours d'une suppuration chronique à staphylocoques mérite d'être relevée. Dans l'état actuel de nos connaissances, il est impossible de savoir s'il s'agit d'une simple coïncidence ou plutôt si le germe n'a pas agi indirectement, en provoquant par l'intermédiaire de sa toxine une sensibilisation de l'organisme.

o

o o

OBSERVATION V

GER... Dominique, nourrisson de 4 mois, du sexe féminin est hospitalisé d'urgence le 22 décembre 1954, dans le Service du Professeur JULIEN MARIE pour une anémie d'apparition soudaine accompagnée d'une altération de l'état général.

Le début des troubles a été extrêmement brutal, et c'est heure par heure que l'on peut suivre l'installation de la maladie.

La veille, le 21 décembre, le comportement de l'enfant, jusque là parfaitement normal, se modifie. Un certain degré d'abattement apparaît, l'enfant boit mal ses biberons.

Elle geint au cours de la nuit. Le lendemain matin, une aggravation dramatique se produit. Une pâleur cadavérique, accompagnée d'un état de torpeur alarmant, amène une hospitalisation d'urgence.

Antécédents :

Il s'agit d'un 2^e enfant, né après une grossesse normale. Porteur d'un circulaire du cordon l'enfant est né légèrement cyanosé. Mais il a crié très rapidement après désobstruction.

Un ictère de type physiologique, discret et rapidement résolutif est le seul antécédent qui puisse être relevé. Le développement physique et psychique de l'enfant a été parfaitement normal. Aucune vaccination n'a été pratiquée, et aucune maladie n'est notée sauf une rhinopharyngite au début du mois, traitée par des gouttes nasales et un sirop ne contenant aucune substance toxique. On ne relève aucune autre administration de médicaments.

Un frère de 6 ans, de même que les parents sont en bonne santé. Examinés ultérieurement dans le Service, ils ne présentaient aucun stigmate clinique ou hématologique de Maladie hémolytique.

Examen à l'entrée :

Vu le 22 décembre à 15 heures, l'enfant frappe par sa pâleur intense, livide, à laquelle aucun subictère ne s'associe.

L'inconscience est totale, avec plafonnement des globes oculaires. La température est à 39°5, la dyspnée intense, le cœur est bien frappé mais très rapide. Un souffle systolique est perçu à la pointe. Bref, le tableau réalisé est celui d'une grande spoliation sanguine.

L'enfant est placé sous tente à oxygène. Une transfusion de 40 cc de sang frais isogroupe ARH- est pratiquée d'urgence. Cette thérapeutique améliore nettement l'état de l'enfant, ce qui permet un examen plus approfondi.

Le lendemain 23 décembre, on se trouve devant un nourrisson en bon état nutritionnel, de morphologie normale.

Une pâleur cirreuse persiste au niveau des téguments. Elle s'accompagne de décoloration des muqueuses.

Le foie est de volume normal. Par contre, la rate est nettement palpable et déborde de 1 à 2 travers de doigt le rebord costal.

Il n'existe ni adénopathies perceptibles, ni purpura, ni éruption quelconque.

Examens de laboratoire :

HénoGramme du 22/12

(Hématies 1.340.000
 (Hénoglobine 35%
 (valeur globulaire 1,04
 (leucocytes 5.000
 Formule leucocytaire
 (Granulocytes neutrophiles 32%
 (petits lymphocytes 52)
 (grands " 1) 68%
 (monocytes " 15)

Réticulocytes 8%

plaquettes 210.000, d'aspect normal sur lame.

Résistance globulaire (25/12) normale : (HI = 4,2; H3=

Myélogramme du 30/12 :

promyélocytes neutrophiles	1	}	26,5%
myélocytes (neutrophiles	10		
(basophiles	0,5		
métamyélocytes (neutrophiles	12,5		
(éosinophiles	1	}	68,5%
granulocytes neutrophiles	1,5		
proérythroblastes		}	5%
(basophiles	13,5		
(polychromatophiles	46		
(orthochromatiques	5		

lymphocytes

5%

Frottis riche, intense réaction érythroblastique. Quelques mitoses d'érythroblastes.

Dosage de la bilirubine sérique du 23/12

bilirubine totale inférieure à 6 mg %
 (réaction à prédominance directe).

Dosage du stercobilinogène fécal :

10 mg/24 heures. Les recherches de sang dans les selles se révèlent négatives.

Dans les urines, il n'y a pas d'hénoglobine. Par contre il existe une urobilinurie, marquée.

Evolution immédiate :

La notion d'une anémie d'installation aussi brutale, avec signes intenses de régénération médullaire imposait en l'absence de toute hémorragie viscérale (en particulier digestive), le diagnostic d'anémie hémolytique. La bilirubinémie initiale était faible (6 mg) mais les dosages ultérieurs montrèrent son élévation : le 13/1/55, la bilirubinémie totale est à 36mg la réaction étant à prédominance indirecte.

L'absence de notion héréditaire ou familiale, l'absence d'absorption de médicaments ou de produits toxiques, faisaient pencher la balance en faveur d'un processus immunologique, bien que la preuve en fût défaut, l'examen sérologique pratiqué deux jours après l'admission s'étant révélé totalement négatif.

Des transfusions de 40 gr. de sang frais, d'abord quotidiennes puis plus espacées sont pratiquées. Elles entraînent une réglobulisation nette et une amélioration de l'état de l'enfant.

Toutefois, la rate reste hypertrophiée, le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Aussi, le nombre des globules rouges plafonnant à 2.700.000, on entreprend un traitement par la cortisone du 5 au 17 janvier 1955, à raison de 50 mg. par jour.

L'effet de la corticothérapie est démonstratif, puisqu'en l'absence de toute transfusion associée, le nombre de globules rouges s'élève après une semaine de traitement à 3.750.000. On note à cette date une érythroblastose à 5% et une polynucléose neutrophile marquée (25.600 leucocytes dont 71% de granuleux).

Evolution secondaire :

Malgré ce départ brillant, vers une guérison que l'on pouvait espérer à brève échéance, l'évolution prendra une évolution chronique, durant depuis quatorze mois, et qui se poursuit toujours.

- Sur le plan clinique, on note la persistance d'une splénomégalie modérée mais indiscutable. La corticothérapie (cortisone ou ACTH) améliore l'état d'une façon remarquable mais transitoire. Lors de l'amélioration l'enfant est gai, souriant et rosé. Lors des rechutes, la pâleur cirreuse, la tachycardie, la prostration dominent le tableau.

- Sur le plan biologique, les numérations globulaires objectivent ces alternatives. Les myélogrammes périodiques (juillet, octobre et décembre 1955) révèlent la persistance d'une érythroblastose marquée oscillant entre 50 et 70%.

- Quelques épisodes infectieux, (rhinopharyngites, trachéobronchites, otites), vraisemblablement en rapport avec une longue hospitalisation, émaillent cette évolution prolongée sans l'influencer.

1°) Du 1er février au 18 mars :

On poursuit un traitement par la cortisone (25mg tous les deux jours). Huit transfusions de globules rouges lavés seront pratiquées au début du traitement hormonal qui sera ensuite poursuivi seul. Le nombre d'hématies, après avoir atteint le plafond de 4.400.000 retombe à 3.000.000 à la fin de la corticothérapie.

2°) Du 18 Mars au 3 juillet :

L'évolution a pris un caractère chronique et étalé. Le nombre des hématies oscille autour de 2.500.000. Quelques transfusions, une brève cure de cortisone rétablissent l'équilibre en cas de besoin.

3°) Du 3 juillet au 20 août :

L'enfant est à nouveau soumis à une corticothérapie continue (hydrocortisone 10 mg d'abord, puis ACTH 50mg). Sans l'appoint d'aucune transfusion, la réglobulisation s'effectue. A la fin de la cure, le nombre des globules rouges est de 3.500.000.

4°) Du 20 août au 29 octobre : on assiste à une série de rechutes chaque fois contrôlées par un court traitement par l'ACTH.

- Le 27/9/55, l'hémolysine n'a pas été retrouvée. Par contre on note à nouveau la possibilité du test de Kissmeyer-Nielsen.

- Le 24/9/55, l'étude immunologique et en particulier la recherche des hémolysines chaudes, froides et biphasiques est négative. Par contre, une hémolyse directe peut être mise en évidence : les hématies de l'enfant mises à 4° pendant 2 heures dans leur propre sérum acidifié hémolysent légèrement. Elles n'hémolysent pas dans un sérum normal.

Au total, les résultats des multiples enquêtes immunologiques sont assez décevants malgré la longueur et la ténacité de l'évolution qui pouvait faire présumer des désordres humoraux profonds. Un facteur hémolysant sérique a été mis en évidence à plusieurs reprises. Sa nature immunologique est vraisemblable mais non formellement prouvée puisque l'adjonction de complément ne favorise pas l'hémolyse comme c'est habituellement le cas pour les hémolysines sériques. D'ailleurs cette hémolysine n'a plus été retrouvée depuis le mois de septembre 1955, alors que l'affection poursuivait son évolution.

Le test de Kissmeyer-Nielsen a été trouvé positif à deux reprises. Toutefois ce test manque de spécificité, et la formation d'agglutinines irrégulières chez un polytransfusé (comme c'est ici le cas) suffit à l'expliquer.

Résumé :

Chez un nourrisson de 4 mois, sans antécédents particuliers apparaît brutalement une anémie hémolytique sévère, mettant en jeu le pronostic vital immédiat. Le traitement-transfusions puis cortisone amène une sédation incomplète des troubles. Dès lors, l'évolution prend un caractère chronique.

- De très fréquentes rechutes ont été imparfaitement contrôlées par un traitement hormonal prolongé qui a mis successivement en oeuvre toutes les ressources de la corticothérapie : cortisone, ACTH, hydrocortisone et, tout récemment cortancyl. Une stabilisation que l'on peut espérer définitive a été obtenue lors de l'utilisation de ce dernier dérivé, et la guérison commence à être entrevue après une évolution qui a duré plus de 16 mois.

En contraste avec la sévérité de l'évolution, l'enquête immunologique a donné peu de résultats. Ces derniers se résument dans la constatation d'une hémolysine sérique fugace.

Commentaires :

1) Au point de vue clinique, cette observation est un exemple typique de forme chronique à poussées aiguës successives.

2) Au point de vue thérapeutique, la corticothérapie prolongée discontinue a trouvé ici une très bonne indication, et il semble que la persévérance est en train de porter ses fruits.

3) Au point de vue immunologique, cette observation pose un problème non résolu. Bien que d'action purement palliative, l'hormonothérapie a fait ici preuve d'une efficacité indiscutable lors de chaque poussée. Ces résultats semblent indi-

quer l'existence d'un processus immunologique sous-jacent, qu'il a été impossible d'élucider dans l'état actuel de nos connaissances.

OBSERVATION VI

DEC... Joel, nourrisson âgé de 9 mois 1/2, entre dans le Service du Professeur JULIEN MARIE le 4 mai 1955, adressé par un médecin traitant pour une néphrite aiguë secondaire à une rhino-pharyngite.

Histoire de la maladie :

L'attention des parents se trouve éveillée le 28 avril 1955 par une ascension thermique à 38°3 accompagnée de plusieurs vomissements. Le médecin consulté constate une rhino-pharyngite qu'il traite par de l'auréomycine, des gouttes nasales huileuses et un collutoire au novarsénobenzol.

Toutefois, la température continuant à osciller autour de 38°, le médecin est rappelé le 2 Mai. Il trouve un enfant pâle et abattu. Les urines sont troubles et foncées. Une numération sanguine des urines met en évidence une albuminurie à 2,20 g, accompagnée de cylindrurie et hématurie microscopique. Ces résultats amènent à demander l'hospitalisation.

Antécédents :

Il s'agit d'un premier enfant, né à terme, nourri au sein jusqu'à la fin du 4^e mois, et dont le développement a toujours été satisfaisant. On ne révèle aucun antécédent pathologique, en particulier ni pyodermite, ni otite, ni rhino-pharyngites à répétition.

Les parents sont en bonne santé.

Examen initial du 5 mai 1955 :

Il s'agit d'un bel enfant, dont la pâleur cirreuse frappe d'emblée. Son abattement, sa prostration confinent par moments à la torpeur. Il présente au cours de l'examen un épisode syncopal avec révulsion des globes oculaires. La température est à 37°5.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire révèle des bruits du cœur normaux, une tachycardie à 130 battements par minute, une tension artérielle à 11 - 6.

Le foie est de volume normal, la rate n'est pas perçue. Les urines sont rares, troubles, couleur bouillon sale.

Examens de laboratoire :

Hémogramme du 5 Mai :

globules rouges 1.610.000

hémoglobine 32%
 valeur globulaire 1
 leucocytes 15.600

Formule leucocytaire :

granulocytes neutrophiles	52	}	53%
" " éosinophiles	1		
petits lymphocytes	36	}	47%
monocytes	11		
erythroblastes acidophiles			5%
anisocytosè et polychromatophilie très marquée,			
Réticulocytes :			35%

Crase sanguine : normale le 7 mai.

Fonction sternale (9/5/55)

ée ulo- ire.	{ Myéloblastes	1	}	44%
	{ Promyélocytes neutrophiles	2		
	{ Myélocytes neutrophiles	12		
	{ " éosinophiles	1		
	{ Métamyélocytes neutrophiles	24		
ée e..	{ " éosinophiles	1	}	48%
	{ " éosinophiles	1		
	{ Granulocytes neutrophiles	3		
	{ Proérythroblastes	1		
	{ Erythroblastes			
	{ (basophiles	10	}	48%
	{ polychromatophiles	33		
	{ orthochromatiques	4		

Lymphocytes 8%

Le dosage de l'urée sanguine révèle à l'entrée le taux considérable de 2,50 gr. %/100.

Examen des urines : (5 Mai)

- Albuminurie à 1,20%/100, mais concentration de l'urée urinaire satisfaisante : 14 gr. %/100.

- A l'examen du culot : pas de germes visibles, rares leucocytes, assez nombreuses hématies, quelques cylindres granuleux.

- Recherche de streptocoques hémolytiques dans la gorge : négative.

Au total, il s'agit donc d'une néphrite aiguë albuminurique et hématurique s'accompagnant d'une anémie intense à 1.600.000 globules rouges, avec réticulocytose sanguine marquée (35%) et érythroblastose médullaire considérable. (48%).

Traitement et évolution :

La coexistence de la néphrite aiguë et de l'anémie sont les éléments majeurs qui ont guidé le traitement et influencé l'évolution.

La néphrite aiguë a été traitée par un régime pauvre en protéines, riche en glucides, exempt de sel, avec restriction hydrique modérée (bananes, pommes de terre sans sel, bouillies).

sucrées à l'eau). On lui a associé pendant les dix premiers jours un traitement antibiotique à base de pénicilline et de streptomycine.

Pour combattre l'anémie aiguë initiale, il a suffi de deux transfusions isogroupes ORH + de 30 cc chacune, pratiquées le 5 et le 7 Mai.

Evolution de la néphrite aiguë :

La température a été pratiquement normale durant tout le mois d'hospitalisation. Les vomissements ont été fréquents et tenaces pendant les quinze premiers jours et ont été combattus par des gouttes de largactil administrées par voie perlinguale. Quelques jours après l'arrivée et malgré le régime, des œdèmes modérés du dos des pieds et des mains sont apparus. En même temps, l'oligurie est nette, l'enfant émettant chaque jour 50 à 100 cc. d'urines troubles.

Toutefois, sans crise urinaire ni phénomènes bruyants, l'amélioration survient après une dizaine de jours : les œdèmes ne sont plus retrouvés, le volume des urines augmente, la tension artérielle baisse jusqu'à 9 1/2 - 5. En même temps l'azotémie revient progressivement à la normale : 1,50‰ le 6 mai, 1 gramme le 8 mai, 0,70 g. le 9 Mai. Parvenue à 0,25g. le 12 mai, elle se stabilise ensuite aux environs de 0,50‰.

Jusqu'à la sortie, quelques hématies et quelques cylindres persisteront dans les urines.

Evolution de l'anémie hémolytique :

Tandis que le teint se recoloré, la régression de l'anémie est remarquablement rapide. Le lendemain de la première transfusion, le 7 mai, le taux des globules rouges passe de 1.610.000 à 2.440.000. Il est de 3.010.000 le 16 Mai, 3.750.000 le 20 mai (avec 3,5% de réticulocytes) et de 4 millions le 31 Mai.

L'enfant sort le 9 Mai 1955 en bonne condition. Il est admis à nouveau le 21 Juin pour une observation de 5 jours à l'occasion d'un épisode rhinopharyngé qui fait craindre une rechute.

En fait, s'il existe de grosses amygdales cryptiques et congestives, les examens paracliniques se montrent très satisfaisants. L'azotémie est normale à 0,25‰. Il existe une albuminurie résiduelle à 0,20‰, mais l'examen du culot urinaire ne montre plus ni hématies; ni cylindres.

Enfin, la numération sanguine révèle que l'amélioration hématologique persiste. On compte 4.300.000 hématies avec 80% d'hémoglobine.

Etude immuno-hématologique :

Cette étude a été pratiquée par le Docteur Jean DAUSSET le jour de l'arrivée de l'enfant dans le Service, avant transfusion. Ses résultats se sont révélés négatifs.

- Agglutinines chaudes incomplètes :

Tests globulaires :

(Test de Coombs direct : négatif
 (auto-agglutination en sérum-albumine : négative
 (trypsine directe : négative.

Tests sériques ;

(Test de Coombs indirect : négatif
 (Iso-agglutination en sérum-albumine, négative
 (Trypsine indirecte : négative.

Agglutinine froide complète : + 1/4

Hémolysines :

chaudes : négative
 froides : négative
 biphasiques : négative
 (Test de Donath--Landsteiner)

Résistance à l'acide : normale
 Test de Crosby : négatif
 Hémoglobine sérique : 9,2 mg^o/oo

Résumé :

au cours d'un épisode rhino-pharyngé, survient chez un
 de 10 mois, une néphrite aiguë caractérisée par une al-
 rie importante, une hématurie microscopique discrète et
 otémie initiale à 2,50^o/oo. En même temps, une anémie in-
 à 1.600.000 globules rouges est découverte, anémie portant
 rques essentielles d'une anémie hémolytique (réticulocy-
 angue et érythroblastose médullaire intenses).

grâce au traitement (antibiotiques, régime, deux transfu-
 l'évolution est favorable, d'une façon lente et progres-
 pour la néphrite, d'une façon rapide et brillante pour
 le. L'examen immunologique, pratiqué dans de bonnes condi-
 est révélé entièrement négatif.

ATION VII

nt HUM... Laureen, âgée de 2 ans et deux mois est admise
 décembre 1950 dans le service du Professeur Marcel LELONG
 âleur accompagnée d'émission d'urines rouges.

Antécédents :

le enfant, née à terme, ayant eu un développement tout à
 normal, sujette depuis 6 mois à de fréquentes poussées de
 strophulus. Les parents sont bien portants. Une soeur
 de 4 ans 1/2 ne présente aucun antécédent notable.

Histoire de la maladie

la maladie a débuté le 7 décembre par une rhinopharyngite
 agnée de toux et d'une élévation thermique à 39°. La soeur
 te les mêmes symptômes.

le traitement consiste en gouttes nasales, un sirop sédatif
 toux à base de collargol et de belladone, et suppositoires

d'une spécialité contenant : thérébentine 0,04, essence de pin oxydée 0,10, phénacétine 0,10, par suppositoire .

Le 12 décembre apparaît une poussée de prurigo qui est traitée par des injections intramusculaires d'une spécialité à base de soufre (Sodothiol). L'enfant reste fatigué, anorectique.

Le 15 décembre, une aggravation se dessine. La température s'élève à 39°6, les urines deviennent foncées, et cette coloration s'accroît encore le lendemain.

Le 17 décembre, les urines deviennent rares. Leur couleur est rouge foncé, porto. La mère remarque que les téguments deviennent de plus en plus pâles, avec un léger reflet subictérique. L'enfant est très abattu, prostrée, sa température est à 38°/

Depuis la veille, le médecin traitant avait prescrit un traitement à base de streptomycine buccale, dont l'enfant reçoit 1,25 g en 24 heures.

La sœur aînée qui avait accusé les mêmes signes d'infection des voies aériennes supérieures a reçu le même traitement (sauf la streptomycine per os) et a rapidement guéri.

Examen à l'entrée le 18 décembre :

L'enfant présente un ictère franc, net, généralisé, associé à une pâleur intense. Il n'existe ni purpura, ni ecchymoses. On note des éléments disséminés de prurigo strophulus. Le foie et la rate sont normaux. Il n'existe pas d'adénomégalie. Les reins ne sont pas palpables. Le cœur et les poumons sont cliniquement normaux. L'enfant est sondé en cours d'examen et l'on retire 20 cm³ d'urines de coloration rouge foncé.

Examen de laboratoire :

Formule et numération sanguine :

hémoglobine	55%
hématies	2.500.000
leucocytes	32.200
poly neutro	59
poly éosine	4
petits lymphocytes	) 31
grands " "	
monocytes	5
cellule de Turck	1
normoblaste	1 (diamètre moyen des hématies : 8,5 μ .)

Fonction médullaire du 28 décembre :

myéloblastes	1
promyélocytes	3
{ myélocytes neutro	7
{ métamyélocytes "	9
{ polynucléaires "	26
myélocytes éosine	1
polynucléaires "	1
lymphocytes	9
{ proérythroblastos	5
{ érythroblastos	38

Urée sanguine : 0,45‰. Le BW est négatif.

Urines : Nombreux cylindres hyalins et granuleux

Rares hématies.

Albumine = 0,60 g.‰

Les recherches de sang sont positives. Il s'agit d'une moglobinurie. La résistance globulaire (20/12/55) est abaissée le commence à 6‰ et finit à 3‰.

Le test de Coombs direct pratiqué le jour de l'arrivée est révélé positif.

Bilan hépatique : le 21/12 les épreuves pratiquées. (thymol, Hanger) sont normales.

Dosage de la bilirubine :

bilirubine directe = 0

bilirubine indirecte = 7mg‰ (donc peu augmentées).

Au total, les épreuves pratiquées sont fortement en faveur d'un processus hémolytique

- On élimine la première poussée d'une maladie hémolytique. Rien dans les antécédents familiaux ne permet de retenir tel diagnostic.

- Il s'agit donc d'une anémie hémolytique aiguë acquise. L'origine microbienne est peu probable. L'hémoculture s'est avérée négative, de même que la recherche de streptocoque hémolytique dans la gorge.

L'origine toxique méritait d'être discutée plus longuement. Mais parmi les multiples médicaments par l'enfant, aucun n'était capable de provoquer un tel tableau. Seule la phénacétine peut être à la rigueur incriminée. L'enfant n'a reçu 8 jours avant la poussée hémolytique que 3 suppositoires de la spécialité en question, pendant 3 jours consécutifs. Mais la dose quotidienne de deux centigrammes par jour est considérée comme normale ou même faible.

L'hypothèse la plus vraisemblable était celle de l'anémie hémolytique par auto-anticorps, hypothèse que venait renforcer la constatation d'un test de COOMBS direct positif.

Traitement et évolution :

Le traitement a consisté uniquement en deux transfusions de 150 cc de sang frais isogroupe ARH +, l'une le 19, l'autre le 24 décembre.

Malgré un épisode infectieux intercurrent lié vraisemblablement à une surinfection hospitalière et traduit par un écoulement de la base gauche accompagnée de diarrhée, l'évolution a été rapidement favorable.

L'ictère disparaît en quelques jours et le teint se recolora rapidement. Les numérations sanguines montrent la réglobulisation progressive : 2.240.000 globules rouges le 23 décembre, 18.800 leucocytes, et 2.580.000 hématies le 26 décembre, 3.400.000 hématies et 12.000 globules blancs le jour de sa sortie, le 30 décembre.

L'amélioration clinique suit une courbe parallèle : l'enfant devient plus vive, plus gaie, bien que l'appétit soit long à revenir.

En même temps, on assiste à une normalisation du tableau biologique. La mesure de la résistance globulaire pratiquée le 29 décembre montre son retour à un taux presque normal : $H_i = 5\%$, $H_t = 3\%$.

Le syndrome urinaire sera plus long à régresser. L'azotémie s'élève à $0,65 \text{ g}\%$ le 21 décembre, pour revenir à $0,50\%$ le 23, et à $0,20$ le 26. Si le sang disparaît rapidement des urines, celles-ci contiennent de l'urobiline et de l'albumine en petite quantité.

L'enfant sort en bonne condition le 30 décembre. Elle a été suivie régulièrement à la consultation externe du Service. En même temps que son appétit revenait et que son poids augmentait, les numérations globulaires montraient la réparation continue de l'anémie : 3.760.000 GR le 13 janvier 51, 4.360.000 GR en février, enfin 4.620.000 globules rouges en octobre, avec 6.200 GB et une formule leucocytaire normale.

L'examen des urines pratiqué en octobre 51, a montré la disparition complète de tout élément anormal. L'albumine n'y était plus retrouvée. Enfin il est intéressant de noter qu'un second test de COOMBS, direct, pratiqué un mois après le début des signes restait positif, alors que l'amélioration se poursuivait.

Conclusion :

Anémie hémolytique aiguë apparue au décours d'une infection des voies aériennes supérieures chez une enfant de 22 mois, accompagnée initialement d'ictère et d'hémoglobinurie. Guérison rapide grâce à un traitement simple comportant deux transfusions de sang frais. Persistance d'un test de COOMBS direct positif un mois après le début alors que l'enfant était en voie de guérison.

o

o o

OBSERVATION VIII

SAI... Patrick, âgé de 2 mois, est admis dans le Service du Professeur Marcel LELONG le 6 août 1951, pour une pâleur intense apparue depuis 8 jours.

Histoire de la maladie :

Chez cet enfant jusque là en parfaite santé et au teint bien coloré, la constatation d'une pâleur prenant progressivement une teinte cirreuse et évoluant depuis 8 à 10 jours, résume pratiquement toute l'histoire de la maladie. Si l'appétit a diminué, il n'existe ni vomissements ni diarrhée. La température est restée normale.

Antécédents :

L'enfant est né 15 jours avant terme, par forceps, après une grossesse normale. Son poids de naissance était de 3,280kg. Il a crié aussitôt. Un ictère neonatal de faible intensité est survenu au 2^e jour de la vie pour s'effacer vers le 10^e jour.

Les parents sont bien portants, de même qu'un autre enfant de 5 ans 1/2.

Examen à l'entrée :

Il s'agit d'un enfant en bon état de nutrition, pesant 30 kg à 2 mois. La pâleur des téguments et des muqueuses est tense.

Le reste de l'examen se révèle par ailleurs entièrement négatif. Il n'existe ni éruption ni purpura. Il n'existe aucun signe respiratoire. Les aires ganglionnaires sont indemnes et la rate non palpable. Le foie déborde d'un travers de doigt de recostal.

L'interrogatoire n'apportera aucune précision sur l'étiologie possible de cette anémie.

L'enfant n'a absorbé aucun médicament dans la période précédant la maladie actuelle. Il n'existe aucun antécédent familial concernant la maladie hémolytique.

Examens de laboratoire :

Héogramme : (7/8)

hémoglobine	19%
hématies	1.200.000
leucocytes	11.400

Formule

polynucléaires neutro	40
lymphocytes	55
monocytes	5
diamètre moyen des hématies	: entre 8,5 et 9 μ

Il n'existe pas de réticulocytes le 10/8 et 3% seulement

14/8.

Crase sanguine : non perturbée;

le signe du lacet	est négatif
temps de saignement	: 8'30"
temps de coagulation	: 2'

On ne compte toutefois que 84.000 plaquettes le 10/8.

Il n'existe pas d'incompatibilité Rhésus :

(groupe de l'enfant	: BRH +
(groupe de la mère	: ORH +
(groupe du père	: BRH +

Myélogramme (8 août)

myéloblastes	3	}	48%
promyélocytes	4		
myélocytes neutrophiles	12		
métamyélocytes "	10		
polynucléaires "	9		
myélocytes éosinophiles	3	}	45%
métamyélocytes "	1		
polynucléaires "	7		
lymphocytes	38	}	7%
monocytes	7		
proérythroblastos	3		
érythroblastos basophiles	2	}	
" acidophiles	2		

Commentaires :

- Hypoplasie médullaire prédominant dans la lignée rouge.
 - grande abondance d'ombres cellulaires paraissant être des cellules réticulées.

- forte éosinophilie (contrastant avec la formule sanguine).

- dysplasie de la lignée rouge : les éléments sont rares. Il y a plus d'éléments jeunes que de formes évoluées.

L'examen des urines ne révèle rien d'anormal, en particulier ni albumine, ni urobiline. Le culot urinaire est normal. Enfin le BW, pratiqué en cours d'évolution, le 19 sept. se révélera négatif.

Evolution :

Des transfusions de sang frais sont entreprises, d'une façon espacée, en se basant sur le résultat des numérations sanguines.

La réponse à ces transfusions est assez lente, mais satisfaisante. Le teint se recoloré progressivement, et l'on compte 1.340.000 GR le 20 août, 3.100.000 le 31 août.

La bilirubinémie est franchement augmentée :

Le 21 août, bilirubine directe : 3mg 30‰ (Van den Bergh)
 " totale : 25 mg (Chabrol-Charonnat)

Elle revient à la normale un mois après :

le 24 septembre : bilirubine directe : réaction qualitative normale.
 " totale : 7 mg‰.

La résistance globulaire est sensiblement normale le 19 septembre : début d'hémolyse : 4,5. hémolyse totale : 3.

Toutefois, il persiste des anomalies qui obligent à faire des réserves sur l'avenir. La rate qui n'était pas palpable à l'entrée, s'hypertrophie discrètement. D'autre part, le nombre de plaquettes reste bas (80.000 le 28/8) et la réticulocytose très faible : 2% le 31/8. Mais surtout, les ponctions médullaires successives révèlent des anomalies de maturation de la série rouge.

Le 13 août, on constate une réaction érythroblastique, traduisant l'effort de régénération de la moëlle. On compte :

(proérythroblastes	6	} 28,5%
(érythroblastes basophiles	18	
(" polychromatophiles	3,5	
(" acidophiles	0,5	
(mégalo blastes	1	

Mais cette réaction érythroblastique porte uniquement sur des formes jeunes, dont certaines, proérythroblastiques, ressemblent d'assez près à des mégalo blastes. Cette réaction est décapitée, et s'arrête au stade de l'érythroblaste polychromatophile.

Le 13 septembre, la lignée rouge se raréfie à nouveau dans la moëlle et l'on compte à cette date :

proérythroblastes	3,5)	
érythroblastes basophiles	5,5)	
" " polychromatophiles	2)	11,5%
" " acidophiles	0,5)	

Il existe des anomalies morphologiques des érythroblastes et sont cependant des normoblastes et non des mégalo blastes. On conclut à une forte hypoplasie érythroblastique avec trouble de la maturation des éléments.

Finalement, l'enfant est rendu à sa famille le 6 octobre 1951 dans un état satisfaisant, avec une coloration normale des éléments.

Deuxième séjour : (7 novembre 1951 - 26 août 1952)

Après avoir passé un mois dans sa famille, l'enfant revient au nouveau dans le Service le 7 novembre 1951, à l'âge de 5 mois en anémie ayant rechuté.

Examen à l'entrée :

L'enfant est à nouveau très pâle, moins cependant que lors du début de la maladie. Il pèse 8,200 kg, sa nutrition est satisfaisante, et son comportement normal.

Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal et le rate est facilement palpable.

L'hémogramme révèle 1.480.000 GR., 8.000 GB. avec une formule leucocytaire normale. Il existe 3,4% de réticulocytes et le diamètre moyen des hématies est augmenté : 8,5 μ .

Evolution générale :

L'évolution sera dès lors marquée par une suite d'aggravations, de rechutes très mal compensées par des transfusions auxquelles on associera la corticothérapie dès le 27 novembre. Le 11 janvier, devant l'échec de ces thérapeutiques, une splénectomie est pratiquée. Après une amélioration transitoire, elle est suivie de rechutes dramatiques que deux exsanguino-transfusions jugulent à grand-peine.

Enfin après quatre mois d'efforts, la partie est définitivement gagnée : l'anémie se répare d'une façon progressive et semble-t-il définitive.

1°) Evolution depuis la date de la première rechute (7 nov. 1951) jusqu'à la date de la splénectomie (11 janvier 1952).

Les transfusions que l'on pratique dès l'entrée n'ont aucun effet, et l'anémie fait des progrès rapides. Il n'existe plus que 050.000 GR. le 23 novembre. Pendant cette poussée, la résistance globulaire reste normale, recherchée sur hématies lavées (non (Hi = 4,5 ; Ht = 3). Le myélogramme, pratiqué le 22 nov. révèle un frottis très hypoplasique. Les éléments lymphoïdes sont très abondants (68%), et les lymphoblastes au nombre de 5% sont d'aspect souvent anormal. La lignée érythroblastique est très pauvre et ne représente plus que 45% des éléments.

Un traitement par l'ACTH est alors associé aux transfusions : puis 10 mg d'ACTH sont administrés par voie intramusculaire du 27 novembre au 6 décembre. Une remontée globulaire se manifeste : 1.590.000 GR, le 1er décembre, 2.100.000 le 5 décembre. Toutefois, la réaction de Triboulet qui évalue d'une façon approximative l'élimination du stercobilinogène fécal se

montre très fortement positive durant toute cette période révélant la persistance de l'hémolyse.

Dès l'arrêt du traitement par l'ACTH, une rechute dramatique se produit, obligeant à reprendre la corticothérapie du 2 au 10 janvier, aux mêmes doses que précédemment.

Le foie déborde de 3 travers de doigt, la rate de 2 travers de doigt et un ictère apparaît fin décembre.

Le nombre des globules rouges oscille aux environs de un million, chiffre que l'on maintient avec difficulté.

Finalement, à bout de ressources, une splénectomie est décidée.

2°) Splénectomie :

Elle est pratiquée le 11 janvier par le Docteur Petit, " la rate est peu volumineuse, mais elle est assez dure, scléreuse, à surface un peu granulée. L'ablation ne présente pas de difficulté. L'hémostasie est bonne".

Examen histologique :

L'examen histologique de la pièce, pratiqué par le Docteur LE TAN VINH révèle des altérations peu importantes. Le fragment étudié montre que la capsule fibreuse est épaissie. Par contre, les travées intraparenchymateuses sont de structure normale. Les capsules de Malpighi, en nombre habituel ne sont ni atrophiées, ni hypertrophiques. La pulpe rouge présente une légère hyperplasie fibreuse. On y voit quelques macrophages et des cellules réticulo-histiocytaires. Nulle part, on n'observe de dépôts de pigments. Les rameaux artériels observés ne présentent pas de sclérose adventitielle notable. Effectuée sous perfusion de sang, l'intervention se passe dans de bonnes conditions et ses suites immédiates sont favorables. La numération pratiquée avant l'intervention ne montre que 1.140.000 hématies. Celle pratiquée aussitôt après en révèle 3.680.000.

Après 15 jours de séjour dans le Service de Chirurgie, durant lesquels le chiffre des globules rouges oscille autour de 3.000.000. l'enfant est à nouveau transféré dans le Service du Professeur LILONG.

3°) Série de rechutes dramatiques pendant les 4 mois ayant suivi la splénectomie :

Durant les quinze jours ayant suivi l'intervention, l'enfant paraît en bonne condition.

Mais dès le 21 janvier, un mouvement fébrile à 39° accompagné de quelques signes de bronchite, est le signal d'une rechute sévère et rapidement évolutive. Le teint redevient pâle et ictérique, le foie augmente considérablement de volume et atteint l'ombilic, un oedème du dos des pieds apparaît.

Entre le 25 et le 28 janvier l'enfant est véritablement moribond. La pâleur est livide, l'ictère très net (la bilirubinémie totale est de 90 mg, à prédominance indirecte, le 20 février). Le foie devient énorme. L'enfant est polypnéique et affaibli à l'extrême. Les numérations ne montrent plus que 700.000 puis 500.000 hématies. Les transfusions répétées n'ont qu'un effet très transitoire.

Le traitement hormonal est repris, et du 27 janvier 9 février, on associe 50 mg de cortisone et 20 mg d'ACTH par jour.

Le 31 janvier, on pratique une exsanguino-transfusion qui est bien supportée. Son effet immédiat est favorable puisque dès le lendemain, on compte 3.540.000 hématies. Toutefois l'enfant se déglobulise à nouveau. Le 7 février, le nombre des hématies est retombé aux environs de 1 million. Une nouvelle exsanguino-transfusion apportant 500 cc de sang déplasmatisé est alors effectuée. Une fois de plus l'effet est très rapide mais transitoire. Les numérations révèlent 4.840.000 hématies le lendemain de l'exsanguino-transfusion, mais la rechute qui suit amène le nombre de globules rouges à 800.000 le 16 février.

Dès lors la maladie entre dans une phase d'oscillations et le traitement corrige imparfaitement, tout en maintenant l'existence sans cesse compromise. Durant trois mois, les transfusions de sang frais seront poursuivies à la demande. La corticothérapie sera presque continue, alternant de petites doses d'ACTH (entre 2 et 10 mg) et de cortisone (10 à 20 mg). Pendant cette période, le teint est pâle et subictérique, l'intensité de l'ictère et de la pâleur subissant de fréquentes fluctuations. Le foie devient énorme, atteignant la crête iliaque, l'hypertrophie prédominant sur le lobe droit. Sa consistance est ferme. Il existe un oedème des membres inférieurs et une plaie atone est apparue sur le dos du pied droit. Les numérations montrent un nombre de globules très variable d'un jour à l'autre, oscillant entre 900.000 et 2 millions.

4°) Evolution depuis mai 1952.

Amélioration persistante et paraissant définitive :

D'une façon imprévisible et à vrai dire, inespérée, une amélioration apparaît au début du mois de mai 1952, l'ictère se résorbe totalement, le foie régresse et la température se normalise. On compte 1.590.000 GR. le 9 mai. L'énorme érythroblastose sanguine (55.000 éléments), traduit l'effort de régénération médullaire. Cette érythroblastose sanguine persistera à un taux plus modéré (5.000 à 20.000 éléments) pendant les 6 semaines suivantes, tandis que le nombre de GR augmente d'une façon lente. Il oscille autour de 2 millions en mai et en juin, autour de 1.000.000 en juillet.

Depuis le début du mois de mai, les transfusions ont été totalement arrêtées. Jusqu'à la sortie, une corticothérapie d'entretien à doses très faibles sera maintenue (5 mg d'ACTH, 10, puis 5 mg de cortisone).

Finalement, l'enfant est rendu à sa famille le 26 août 1952, en très bonne condition. Son développement psycho-moteur est normal. Le foie déborde encore de 3 travers de doigt le bord costal, mais le teint s'est recoloré et l'hémogramme montre 3.000.000 globules rouges avec une formule leucocytaire normale.

L'enfant sera revu d'une façon régulière à la consultation externe du Service. L'amélioration se maintient depuis 3 ans 1/2 et il est permis d'espérer à l'heure actuelle que la guérison est définitive. La dernière numération, pratiquée le 16 décembre 1955 à l'âge de 4 ans 1/2 révélait 4.500.000 hématies avec une hémoglobine à 88%, 0,4% de réticulocytes et 10.300 leucocytes avec une formule normale.

Pendant sa maladie l'enfant a reçu 68 transfusions, totalisant 6,400 litres de sang et a subi en outre deux ex-sanguino-transfusions.

Etude immunologique (voir tableau)

1°) Lors de la poussée initiale de l'anémie hémolytique, un test de Coombs direct positif fut d'emblée constaté.

2°) Lors de la rechute, on note que le test de Coombs direct et indirect sont positifs le 4/12. Ce n'est que le 14/12, soit 4 mois après le début des troubles qu'une étude immunologique complète est effectuée. On relève la présence d'une agglutinine chaude incomplète fixée sur les hématies (auto-agglutination en plasma albumine, test de Coombs direct positif) et libre dans le sérum (présence d'isoagglutinines test de Coombs indirect positif). Il s'agit donc bien d'une anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps. Il n'y a pas d'hémolysine circulante. Par ailleurs, le test de Coombs des parents est négatif.

Ces résultats sont confirmés un mois plus tard le 8 janvier 1952. Le tableau sérologique reste le même.

L'affection se singularisait par une hypoplasie médullaire portant sur la lignée rouge. La pauvreté érythroblastique de la moëlle contrastait avec l'intense tendance à la régénération habituellement constatée et expliquait peut être les difficultés de la thérapeutique. Pour essayer d'interpréter ce phénomène le Docteur Dausset a pratiqué un test de Coombs sur la moëlle malade, espérant déceler ainsi un éventuel auto-anticorps fixé sur les éléments rouges en voie de maturation. Effectivement, ce "test de Coombs direct médullaire" s'est révélé positif. "En regardant se former l'agglutination au microscope à contraste de phase, on constate aisément que les érythroblastes acidophiles participent au processus. Il est plus difficile d'affirmer que les érythroblastes plus jeunes sont agglutinés. Les éléments granuleux ne le sont pas".

3°) Ni la corticothérapie, ni la splénectomie ne semblent avoir influencé les tests sérologiques. Ces tests sont restés fortement positifs durant les semaines qui ont suivi l'intervention et étaient peut être même plus intenses qu'auparavant.

Ces tests sont restés invariables pendant les 4 mois qui ont suivi, durant lesquels l'évolution a été particulièrement sévère et les poussées de déglobulisation très difficiles à maîtriser.

4°) Fait remarquable, malgré une amélioration stable et une guérison apparemment complète, les tests globulaires et sériques sont restés fortement positifs pendant les mois qui ont suivi.

Ce n'est qu'au mois de mars 1953, soit 18 mois après le début des troubles et six mois après la guérison clinique que tous les tests se sont négativés d'une façon simultanée. Une fois disparus, les auto-anticorps ne se sont plus manifestés et une dernière étude immunologique pratiquée en janvier 1954 confirmait une guérison qui a actuellement toutes les chances d'être définitive.

Résumé :

Anémie hémolytique d'évolution chronique avec auto-anticorps chauds apparue chez un nourrisson âgé de 2 mois. Une première poussée est facilement contrôlée par les transfusions.

Après une rémission d'un mois, survient une rechute au cours de laquelle le foie et la rate s'hypertrophient progressivement. Il existe une hypoplasie médullaire intéressant la lignée rouge. L'étude immunologique révèle l'existence d'une auto-agglutinine chaude fixée sur les hématies et libre dans le sérum. L'inefficacité de la réponse au traitement médical (transfusions répétées, corticothérapie) et une évolution sévère amènent à pratiquer une splénectomie. Celle-ci est suivie d'une série de rechutes dramatiques avec déglobulisation extrême, ayant nécessité deux exsanguino-transfusions et un traitement hormonal prolongé. Après une évolution d'un an, une amélioration clinique stable apparaît. Les tests immunologiques resteront positifs six mois après la guérison apparente, pour devenir négatifs ensuite totalement. Un recul de plus de 3 ans permet actuellement d'espérer que la guérison obtenue est définitive.

(tableau page suivante)

1951

1952

1953

195

estres globulaires

est de Coombs direct.

Auto-agglutination en plasma-

(dans son propre plasma

(dans son propre plasma
dans du plasma étranger

dans du plasma étranger

typsino directo.

est sériqnes

uto-egglutination.

est de Coombs indirect.

so-agglutinine recherchée en

plasma albumine :

sur des hématies normales

sur des hématies trypsinisées

glutinines froides

(auto agglutinines)
iso-agglutinines

(iso-agglutinins

émolysines

Recherche des hémolysines
(Dacie)

(Dacie)

est de Donath-Landsteiner

CHRONOLOGIE

1^{er}
pous-
sée.

7
 8
 9

7
 8
 9

STÉNODONT

$$\frac{1}{1}$$

guérison clinique

OBSERVATION IX

L'enfant SAS.... Philippe âgé de 22 mois est admis dans le Service du Professeur Marcel Lelong le 2 janvier 1953 avec le diagnostic de néphrite hématurique probable.

Histoire de la maladie :

Deux mois auparavant, l'enfant avait présenté une gastro-entérite sévère mais rapidement régressive.

- Le 25 décembre 1952, il est atteint, en même temps que sa soeur âgée de 5 ans 1/2, d'une rhinopharyngite, accompagnée d'une ascension thermique à 39° et durant jusqu'au 29 décembre.

- Le 29 et le 30 décembre, l'enfant garde la chambre. Il est apyrétique et son comportement est normal. Le 31 décembre au matin, l'enfant est saisi d'un grand frisson, qui se prolonge pendant une heure. En même temps, la fièvre s'élève à 39°3, et les parents notent l'apparition subite d'une pâleur des téguments.

- Le 1er janvier 1953 au matin, 24 heures après le frisson, apparaît une émission d'urines rouge cerise. Quelques vomissements, non sanglants, surviennent dans le courant de la journée.

Antécédents :

Il s'agit d'un 5è enfant, qui s'est normalement développé après un accouchement normal.

Les parents sont bien portants, de même que les trois frères et la soeur.

Examen à l'entrée le 2 janvier :

On est frappé d'emblée par la pâleur cireuse des téguments et la décoloration des muqueuses.

L'enfant est prostré, abattu, sa température est à 39°2. Le foie est augmenté de volume et déborde de trois travers de doigt le rebord costal. La rate n'est pas perçue. Il n'existe pas d'adénopathies axillaires ou inguinales perceptibles. Il existe quelques ganglions cervicaux, d'allure banale.

- Il n'y a pas d'œdèmes périphériques.

- La gorge est normale. Il n'existe ni pétéchies, ni saignement gingival.

- Deux ecchymoses sont notées au niveau des membres inférieurs.

- Le fond d'oeil est normal.

3) Examens de laboratoire :

N et F.S. pratiquées dès l'arrivée :

GR = 1.046.000

HB = 22%

GB = 28

Myélocytes N = 6

Pronyélocytes N = 1

lymphocytes = 53

monocytes = 4

plasmocytes = 1

Normoblastes : acidophiles : 1

polychromatophiles : 1

anisocytose - poikilocytose
réticulocytes : 5%

Ponction sternale du même jour :

(Myéloblastes neutro	: 0,5
Pronyélocytes "	1,5
nyélocytes "	14,5
métanyélocytes "	17
polynucléaires "	15
nyélocytes éosino	2
polynucléaires "	1
Lymphocytes	21
monocytes	3
plasmocytes	1
Proérythroblastes	6
Normoblastes baso	7
" polychromatophiles	4
" acidophiles	6,5

Il s'agit d'une moëlle sensiblement normale à l'exception de :

- 1) Un certain degré de lymphocytose, qui ne dépasse pas les possibilités physiologiques de cet âge.
- 2) Une érythroblastose relative, prédominant sur les formes jeunes : proérythroblastes et érythroblastes basophiles.

Etude de l'hémostase :

- plaquettes : 306.000
- temps de saignement : 4'; temps de coagulation : 4'
- résistance capillaire mesurée à la ventouse : normale.
- urée sanguine 0,70‰
- résistance globulaire (3/1/53) : légèrement abaissée.
- Hémolyse initiale : 5,5‰ ; hémolyse totale : 3‰

Bilirubinémie { directe : réaction qualitative normale
le 4/1 { totale : " quantitative : 10 ng.

Examen des urines du 2/1/53

- les recherches du sang s'y révèlent positives.
- il existe de l'albumine ;
- examen cytologique :
(très nombreuses cellules épithéliales,
cylindres granuleux,
pas d'hématies.

Il s'agit donc d'une hémoglobinurie.

Traitement et évolution :

- Outre la pénicilline et une médication symptomatique (gardénal, phénergan,) la thérapeutique comprendra une transfusion et une cure d'ACTH.

La transfusion de 100 cc de sang isogroupe ORH + est pratiquée le 4 janvier. Elle est bien supportée. L'ACTH est administré du 3 au 8 janvier, à raison de 50 ng puis 25 ng I.M./jour. L'évolution est très rapidement favorable.

L'aspect de l'enfant s'améliore chaque jour. Son teint se recoloré, son asthénie se dissipe. Son foie diminue de volume. Le 9 janvier, il ne déborde que fort peu le rebord costal. La température, après avoir suivi une courbe régulièrement descendante, se normalise dès le 6 janvier.

En même temps, le nombre de globules rouges croît rapidement. Le 5 janvier on note 1.930.000 GR avec une hémoglobine à 33% et 42.300 GB. Enfin le 9 janvier : 3.130.000 hématies.

Les urines sont devenues claires dès le 3 janvier, donc 48 heures après l'hémoglobinurie initiale. Elles contiennent 0,25% d'albumine le 6 janvier, et la recherche de l'urobilinose s'y révèle positive à cette date. Le 9 janvier, l'albumine a totalement disparu des urines dont l'examen cytologique est normal.

L'azotémie, revient rapidement à la normale. L'urée sanguine qui était initialement à 0,70% le 6 janvier et 0,33% le 9.

L'enfant sort en bon état le 11 janvier sur la demande de la famille.

Etude étiologique et immunologique :

Les résultats de l'enquête étiologique sont entièrement négatifs.

- la recherche du streptocoque hémolytique dans la gorge et l'hémoculture pratiquées le 3 janvier se révèlent négatives.
- le BW est négatif.
- la réaction du Paul et Bunnell est négative.
- les recherches virologiques pratiquées une semaine après le début (le 8 janvier) se sont également révélées négatives.
 - . inoculation aux oeufs par voie amniotique
 - . réaction d'inhibition de l'héماغglutination du virus stock de la maladie de Newcastle, var. 1949.

Etude immunologique pratiquée par le Docteur Dausset le 6 janvier.

Tests globulaires :

Test de Coombs direct : positif 1/40
Trypsine directe : négatif.

Tests sériques :

Agglutinines :

(Test de Coombs indirect : négatif
(Trypsine indirecte : négatif
(Agglutinines froides : + 1/8

Hémolysines, incubé 18h à 37°, le sérum malade décomplémenté n'a aucune action sur les auto-globules. Par contre, un sérum témoin recomplémenté produit une lyse rapide des auto-globules tout en laissant indemnes les iso-globules témoins.

Au total :

Il existe une hémolysine de caractère immunologique (et non une toxine) fixée sur les globules du malade, décelable par adjonction de complément et par le test de Coombs. Le sérum du malade semble posséder un pouvoir anticomplémentaire.

Examen du 14 janvier :

Agglutinines :

Tests globulaires

Test de Coombs direct : négatif
Auto-agglutination en plasma albumine : négatif
trypsine directe : négatif.

Tests sériques :

Test de Coombs indirect : négatif
 Trypsine indirecte : négatif.

Hémolysines :Tests globulaires :

Hémolysine fixée sur les auto-globules et décelée par adjonction de sérum humain frais renfermant du complément (hémolyse ++ en quelques minutes).

Tests sériques, ils se révèlent tous négatifs.

Au total :

Si l'on ne décèle plus d'agglutinine incomplète, l'hémolysine persiste. Elle est entièrement fixée sur les hématies du malade, et ne peut être décelée dans son sérum;

Résumé :

Anémie hémolytique survenue chez un enfant de 22 mois, d'installation brutale, d'allure aigue, accompagnée d'une hémoglobinurie initiale marquée. L'évolution a été rapidement favorable avec l'aide d'une thérapeutique consistant en une seule transfusion et une cure de 5 jours d'ACTH. Un examen étiologique poussé est resté négatif, mais l'examen immunologique a révélé l'existence d'une hémolysine entièrement fixée sur les hématies du malade. Le sérum de ce dernier semble posséder un pouvoir anticomplémentaire.

°
° °

OBSERVATION X

L'enfant LAL... Gilles entre le 23 Octobre 1955, à l'âge de 1 mois et 22 jours dans le Service du Professeur Lelong pour une anémie aigue découverte le jour même par son médecin.

Histoire de la maladie

Depuis l'âge de un mois, (1er octobre) l'enfant présente un érythème fessier important qui s'étend aux cuisses, puis aux jambes. Quelques jours après, l'érythème gagne la face et enfin se généralise.

Cet érythème se surinfecte rapidement, ce qui amène le médecin traitant à prescrire du Chloramphénicol par voie générale. Localement on applique une pommade à l'auréomycine puis une pommade au goudron (Goudroline).

Vers le 15 octobre, grâce à ce traitement, l'affection semble guérie. Mais le 21 Octobre, survient un épisode pulmonaire avec élévation thermique à 39°5, dyspnée et une diarrhée modérée. Appelé le jour même, le médecin traitant ne remarque rien d'insolite en dehors des phénomènes précédents. Mais le 23 octobre, il est frappé par l'extrême pâleur de l'enfant et demande son hospitalisation.

Antécédents : Rien de notable.

1er enfant, né à terme après une grossesse et un accouchement normaux, avec un poids de naissance de 3,700 kg.

Examen à l'entrée

- l'enfant frappe par la pâleur extrême de ses téguments et muqueuses.
- il s'y ajoute un discret subictère. Une érythrodermie desquamative du type Leiner-Moussous reste nettement visible. La peau est rouge, sèche, écailleuse.
- il existe de plus un intertrigo des plis rétro-auriculaires, du cou, des plis inguinaux.
- Il n'existe pas d'adénopathie périphérique importante.
- L'examen cardiaque et pulmonaire ne révèle rien d'anormal.
- le foie est très modérément hypertrophié : il déborde d'un travers de doigt le rebord costal
- la rate est perçue sous le rebord costal, mais ne semble pas augmentée de volume. Enfin l'enfant est hypothermique à 34°8.

Examens de laboratoire :

Numération et formule pratiquées le jour de l'arrivée :

GR. I million
 hémoglobine 20%
 leucocytes 42.400
 (polynucléaires neutro 58%
 (basophiles 1%
 (lymphos 27%
 (monocytes 1%
 (myélocytes 4%
 (métamyélo 6%
 (normoblastes 3%
 17% de réticuloses.

Anisocytose - poikilocytose.
 plaquettes 140.000
 groupe ARH +

Myélogramme du 25/10

myéloblastes neutrophiles	1,5	
promyélocytes	"	2
myélocytes	"	11
métamyélo	"	11,5
" éosinophiles	1	
poly neutro	16	
" baso	1,5	
lymphocytes	8	
monocytes	1	
proérythroblastes	1,5	} 46%
érythro baso	6,5	
" polychro.	16,5	
" acido	21,5	
mégacaryocytes	0,5	

Bilirubinémie (dosage du 4 novembre) : 10 mg de bilirubine du type indirect.

Etude immunohématologique du 25 octobre : (Dr. Dausset)

Test de Coombs direct : négatif
 " " indirect : négatif
 Trypsine indirecte : négative.
 Agglutinines froides complètes : positives à 1/8.
 Recherche de leucoagglutinines : négative
 Recherche d'anticorps antiplaquettes.
 (Thrombocyte agglutinines négatives.
 (Test de Kossmeyer-Nielsen)

Enfin la recherche de Toxoplasmose et la réaction de Paul et Bunnell se révèlent négatives le 7 Novembre.

Evolution :

Le lendemain de son entrée, l'enfant reçoit une transfusion de sang frais de 500cc qui est bien supportée, suivie d'une autre transfusion identique le 26 octobre. L'état s'améliore rapidement. Après l'hypothermie initiale la température revient dès le 26 octobre à la normale. Le teint se recoloré et la régression de l'anémie est confirmée par les numérations successives :

avec (2.350.000

(38.000 GB le 25 octobre.

Toutefois le 25 octobre, une rechute de l'anémie se dessine -
 GR 1.650.000
 GB 24.000

ce qui justifie une nouvelle transfusion dès le lendemain.

Le 27 Octobre, on note

GR 3.430.000

GB 15.000 dont 75% de poly neutrophiles.

Il existe une érythroblastose sanguine importante : 15% de normoblastes. L'enfant amorçant une chute de poids, on institue un traitement très bref par la Delta-cortisone, 10 mg/jour, pendant 3 jours. Deux épisodes intercurrents, dus à des infections de crèche, sont à noter durant l'hospitalisation :

une diarrhée à E - coli 111B4 et une otite à pyocyanique. Ces infections sont rapidement jugulées par un traitement approprié. L'anémie continue à se réparer spontanément avec rapidité : le 2/11 : 3.980.000 GR, 15.000 GB.
 enfin le 17/11 : 5.000.000 GR, 15.000 GB. (formule leucocytaire normale).

L'enfant sort le 15/11, dans un excellent état, après 3 semaines d'hospitalisation, apyrétique, avec une courbe de poids ascendante. Son examen somatique est normal, ses lésions cutanées en voie de guérison.

Résumé :

Enfant de 2 mois qui au cours d'une érythrodermie desquamative du type Leiner-Moussous présente brusquement une anémie de type hémolytique, anémie intense, avec signes de régénération accentués.

Le traitement a été très simple : 2 transfusions de 50cc à 24 h. d'intervalle suivies 3 jours après la 2^e transfusion d'un très court traitement par la delta-cortisone. La remontée globulaire a été rapide et brillante.

Commentaires :

Le goudron appliqué localement pour traiter l'érythrodermie semble difficile à incriminer, de même que le chloramphénicol. Il semble bien s'agir ici d'une anémie hémolytique aiguë curable, primitive et idiopathique à immunologie négative.

OBSERVATION XI

L'enfant LOR... Nadine, âgée de 14 mois est admise dans le Service du Docteur Marquézy le 20 février 1955 pour hémopathie.

Histoire de la maladie :

Le 16 février, la famille de l'enfant note l'apparition d'une teinte subictérique des téguments qui s'accroît les jours suivants.

Des ecchymoses désséminées sur le tronc et les membres apparaissent bientôt. Le médecin traitant constate en outre une pâleur accentuée des muqueuses. Aucun autre trouble n'accompagne ces manifestations. En effet, si l'enfant est un peu fatiguée, son appétit reste bon, sa température est normale, les urines et les selles sont de coloration normale. Redoutant une hémopathie, le médecin demande l'hospitalisation de l'enfant à l'Hôpital Trousseau.

Antécédents

Il s'agit d'un 2^e enfant, dont la naissance et le développement psychomoteur ont été normaux. On ne relève dans ses antécédents qu'un épisode respiratoire infectieux bénin. L'enfant n'a reçu aucun médicament durant la période ayant précédé sa maladie.

Examen à l'entrée le 20 février 55 :

L'enfant dont la température est à 37°7 paraît presté et très pâle. La pâleur des téguments et des muqueuses est en effet évidente. Il s'y associe un certain degré de subictère. Il existe au niveau des cuisses des taches ecchymotiques arrondies, de faible diamètre, lenticulaires. Une tache ecchymotique siège également au niveau du lobule de l'oreille gauche, à l'endroit de la piqûre faite la veille pour pratiquer une numération sanguine.

L'examen du rhinopharynx est négatif, de même que l'examen des tympans.

Le foie est légèrement augmenté de volume et déborde de deux travers de doigt le rebord costal.

La rate est normalement perceptible, mais non palpable.

Il n'existe pas d'adénopathies périphériques perceptibles :

Examens de laboratoire :

Formule et numération sanguine : 20/11/55.

hématies 1.645.000

hémoglobine 55%

V.G. 1,5

globules blancs 28.400

myélocytes neutrophiles 7

métamyélocytes " 7,5

polynucléaires " 15

grands lymphocytes 20

petits lymphocytes 38,5

monocytes 1

éléments jeunes non nucléolés 11

érythroblastes 13

mitoses 2

Anisocytose - poikilocytose - polychromatophilie.

La ponction sternale du 21/ 2 : ne montre pas d'éléments anormaux. Il existe une érythroblastose très marquée à 56%.

- le temps de coagulation est de 8'
- le signe du lacet est négatif.

La résistance globulaire pratiquée le 21 février est notablement abaissée : $H1 = 7,4$; $H2 = 5,8$; $H3 = 2,4$

Examen des urines

- l'examen cytot bactériologique se révèle normal,
- l'examen chimique : (21/ 2)

(sels biliaires = 0
pigments = 0
urobiline = traces normales.
albumine = 2,20‰.

- le 23/2, on notera une élimination importante d'urobilin
bilirubine indirecte (22 février) : 20 ng‰
urée sanguine (26 février) : 0,36 ‰.

Recherche du streptocoque hémolytique dans la gorge : négative.

L'examen immunohématologique est pratiqué le 22 février 55, par le centre régional de Transfusion Sanguine (Docteur Salmon).

Tests Globulaires :

Test de Coombs direct : négatif

Agglutination en plasma albumine à 37° :

- des GR du malade non trypsinisés : négative,
- des GR du malade trypsinisés : négative.

Tests sériques :

Test de Coombs indirect : négatif

Agglutination en plasma albumine à 37° :

- des globules du malade non trypsinisés : négative
- " " " trypsinisés : négative
- globules étrangers non trypsinisés : négative
- globules étrangers trypsinisés : négative.

Agglutinines froides à + 4°

- sur globules du malade : négative
- sur globules étrangers : négative.

Donc exploration entièrement négative. Une nouvelle étude immunologique est pratiquée le 28 février par le Docteur Dausset à une période où l'enfant avait déjà reçu deux transfusions et où il était soumis depuis 4 jours à un traitement par l'hydrocortisone. Outre les tests précédents, ont été recherchées les hémolysines chaudes, froides et biphasiques.

- le test de résistance à l'acide,
- le test de Crosby.

Tous ces examens se sont révélés négatifs.

Les agglutinines froides complètes ont été retrouvées à un taux normal (1/8);

Conclusion du Docteur Dausset : "Anémie hémolytique aigue sans doute hémolysinique, mais les hémolysines ne sont décelées que précocement et sur le sang frais".

Enfin la radiographie thoracique, les radios du squelette sont normales.

Traitement et évolution :

Le traitement consiste en 4 transfusions. Le 21 février :

50cc de sang frais isogroupe ARH + . Le 23 février : 100 cc.
 Le 3 mars : 100 cc. enfin le 10 mars : 80 cc.

Un traitement par l'hydrocortisone est institué à raison de 50 mg par jour, du 25 février au 2 mars inclus.

- l'évolution sera rapidement favorable.

- quatre jours après l'admission, on constate que l'ictère a pratiquement disparu. Il n'y a pas eu de nouvelle poussée de taches ecchymotiques.

- en même temps, l'enfant, si elle reste toujours pâle, devient souriante et active. son asthénie disparaît.

- les numérations sanguines confirment cette amélioration. Après avoir atteint son point le plus bas le 23 février avec 1.590.000 globules rouges, l'anémie régresse totalement en trois semaines.

- le 25 février, le nombre des globules rouges est de 1.830.000 dont 37 normoblastes pour 100 Leucocytes. La tendance à la régénération est marquée par une réticulocytose considérable qui atteint 45% le 26 février.

- le 2 mars, la numération montre 2.855.000 GR, 3.360.800 le 8 mars. Enfin le 11 mars, la veille de la sortie le nombre des globules est de 3.880.000 avec une formule leucocytaire normale.

D'une façon parallèle, la résistance globulaire tend à se normaliser, mais est encore très diminuée le 2 mars :

H1 = 6,6 ; H2 = 5,8 ; H3 = 2,8.

L'importante albuminurie initiale régresse rapidement. Elle est de 0,30% le 1er Mars, et le 9 mars, il n'y a plus d'albumine dans les urines.

L'enfant sort le 12 mars en excellent état. Elle a été suivie à la consultation externe du Service par des hémogrammes périodiques qui ont confirmé la réparation progressive et continue de l'anémie. La numération du 15 Mars montre 4.180.000 GR, avec un taux d'hémoglobine de 80%, 7,400 GB. dont 30% de polynucléaires.

Résumé

Enfant de 15 mois, ayant présenté une anémie hémolytique aiguë, s'étant accompagnée de subictère et fait particulier, de taches ecchymotiques. Le traitement a consisté en 4 transfusions et une cure de cinq jours d'hydrocortisone. L'évolution a été très simple et la réglobulisation rapide. L'examen immunologique s'est révélé négatif à deux reprises, y compris la recherche des hémolysines, cette dernière effectuée, il est vrai, tardivement.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

(observations 12 à 16)

ANEMIES HEMOLYTIQUES DUES A LA PHENYLSEMICARBAZIDEOBSERVATION XII

L'enfant MOND... Chantal âgée de un an, entre à l'hôpital Herold, Service du Professeur Julien MARIE, le 4 février 1950, pour une anémie inexpiquée. Depuis le mois de janvier, cette enfant présente des troubles digestifs accompagnés de fièvre pour laquelle sont prescrits chaque jour 500.000 unités de pénicilline et deux suppositoires de Cryogénine. 15 de ces suppositoires seront administrés en 6 à 7 jours, soit une dose totale de plus de cinq grammes de phénylsémicarbazide. La mère est alors frappée par la pâleur de l'enfant, et, devant la persistance du mauvais état général, l'enfant est hospitalisée.

Ce qui domine c'est, là encore, l'importance de l'anémie. Il n'existe ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni adénopathie perceptible. Il n'y a pas d'ictère.

L'hémogramme montre une anémie à 1.700.000 GR avec 40% d'hémoglobine et une valeur globulaire à 1,1. La leucocytose est à 25.800 et la formule donne :

polynucléaires neutrophiles	:54%
poly. éosinophiles	1%
moyens mononucléaires	30%
lymphocytes	10%
plasmocytes	1%
monocytes	4%

L'anisocytose, la poikilocytose et la polychromatophilie sont très marquées. Il y a 2% d'érythroblastes et 20% de réticulocytes dans le sang.

La résistance globulaire donne les chiffres de 5,2 et 3,6. La bilirubine indirecte est à 5 mg.

La réaction de Coombs est négative,

La ponction sternale montre :

polynucléaires neutrophiles	14%
polynucléaires éosinophiles	3%
métamyélocytes neutrophiles	10%
myélocytes éosinophiles	1%
myéloblastes	1%
lymphocytes	13%
érythroblastes acidophiles	10%
" basophiles	8%
" polychromalophiles	12%
proérythroblastes	5%

Il existe donc une réaction érythroblastique intense portant sur 36% des cellules médullaires.

Par ailleurs, l'examen du sédiment urinaire révèle une pyurie avec nombreux polynucléaires altérés et nombreux colibacilles. Il n'y a ni hématies, ni cylindres. Le traitement comporte 0,50g de streptomycine par voie générale et 0,30g de protoxalate de fer per os. L'anémie se répare rapidement et

le chiffre des globules rouges est successivement de 2.870.000 le 10 février et de 3.770.000 le 17 février, ceci sans le secours de transfusions sanguines. L'enfant sort guérie le 21 février 1950.

OBSERVATION XIII

L'enfant RYB... Geneviève, âgée de 3 mois 1/2, entre 7/2/50 dans le Service du Professeur Julien Marie pour troubles digestifs accompagnés d'une pâleur intense.

Histoire de la maladie :

Chez ce nourrisson sans antécédents notables et jusque là bien portant, apparaissent le 20 janvier des troubles digestifs : diarrhée, quelques vomissements, ascension thermique à 38°5.

Le médecin appelé prescrit des suppositoires d'une spécialité contenant de la cryogénine. L'enfant reçoit 5 suppositoires (soit 2,50g.) au total du produit toxique. Mais après quelques jours, la mère remarque que les urines deviennent foncées et tachent les couches, ce qui amène le médecin à suspendre l'usage du médicament.

Vers la même époque, la mère note chez son enfant une pâleur qui s'accroît de jour en jour et justifie l'hospitalisation.

A l'examen, le 7/2/50, l'enfant est apyrétique, mais très pâle d'une pâleur jaunâtre s'accompagnant de décoloration des muqueuses. L'état de nutrition est satisfaisant, le cri est bon. La face semble légèrement infiltrée, avec bouffissure des paupières. Il existe une légère infiltration du dos des pieds et de la région pubienne. L'examen viscéral est normal : le pôle inférieur de la rate est seul palpable, le foie est normal. Il n'existe pas d'adénopathies.

Examen hématologique :

Numération du 8/2/55 : Hgl 35%
GR 1.480.000
GB 12.000
VG 1,2

Formule leucocytaire

polys neutro	52	}	60%
" éosino	2		
métanyélocytes neutro	4	}	
myélocytes neutro	2		
moyens monos	24	}	38%
lymphocytes	12		
monocytes	2	}	1%
plasmocytes			
cellules souches			1%
érythroblastes acidophiles	4	}	8%
" polychromatophiles	4		

Microcytose - poikilocytose - polychromatophilie très marquée.

Réticulocytose sanguine considérable à 45%

Myélogramme :

Sa caractéristique essentielle est de renfermer 70% d'érythroblastes, dont beaucoup sont en mitose, et qui se décomposent en :

- érythroblastes acidophiles 19%)
- " polychromatophiles 23%)
- " basophiles 22%) 70%
- proérythroblastes 6%)

Résistance globulaire normale (Hi= 5; Ht= 3).

- Bilirubine indirecte 7 mg^o‰.

- urée sanguine 0,20 ‰. Test de Coombs direct

et indirect : négatifs.

Dans les urines :

- culot normal,
- albumine 0,10
- pas d'hémoglobine, ni pigments, ni sels biliaires
- présence de cryogénine

Au total : anémie importante avec tendance à la régénération intense que traduit la réticulocytose sanguine considérable et la très importante érythroblastose médullaire.

Evolution :

Le traitement institué consiste en 3 transfusions : La 1^{ère} de 30 cc, les 2 suivantes de 50 cc de sang frais, ainsi qu'en injections quotidiennes d'extrait hépatique. Le faciès se recolora rapidement, tandis que l'état s'améliore. Le chiffre des GR est de 2.660.000 le 14 février, de 3.790.000 le 18 février. Enfin le 27/2, quatre jours avant la sortie, il est à 4.170.000 avec une formule leucocytaire normale. L'enfant sort guérie le 15/3/1950.

Résumé :

Chez un nourrisson de 3 mois 1/2, un épisode de troubles digestifs banaux amène un traitement par la cryogénine, dont l'enfant absorbe 2,50 g au total. Cette médication provoque une anémie hémolytique intense, à 1.340.000 hématies, dont la pâleur intense est pratiquement le seul signe clinique. Il existe des signes de régénération sanguine et médullaire marqués. Trois transfusions ont aidé à la réparation de cette anémie, dont la guérison complète s'est effectuée en trois semaines.

o

o o

OBSERVATION XIV

L'enfant LAU... Gisèle, âgée de 8 mois entre dans le Service du Professeur Julien Marie le 24 avril 1950 pour une anémie aiguë survenue au cours d'une affection fébrile. Quinze jours auparavant, vers le 9 octobre, l'enfant avait présenté à l'occasion d'une éruption dentaire une rhinopharyngite accom-

pagnée d'une poussée thermique à 39° et de quelques troubles digestifs.

Le médecin traitant prescrit outre des gouttes auriculaires et nasales, des suppositoires d'une spécialité contenant de la phénylsemicarbazide. Le pharmacien au lieu de donner des suppositoires pour bébés comme c'était prescrit, délivre des suppositoires pour enfants. Le nourrisson recevra ainsi en 3 jours la dose totale de 3,75 gr de phénylsemicarbazide.

Loin de s'amender à la suite de ce traitement, les troubles s'accroissent :

- l'enfant reste fébrile aux environs de 39°
- ses troubles digestifs s'intensifient : il vomit après chaque repas et émet plusieurs fois par jour des selles liquides, fétides et verdâtres.

L'enfant maigrit rapidement et devient asthénique : la mère remarque qu'il ne parvient plus à se tenir assis. Le médecin appelé à nouveau, prescrit de la pénicilline et de nouveaux suppositoires renfermant de la quinine, de l'acide acétylsalicylique et de la théobromine.

La famille appelle alors un autre praticien qui, frappé par la pâleur de l'enfant l'adresse à la consultation du Professeur Jean Bernard. Celui-ci soupçonne l'origine toxique de cette anémie et fait hospitaliser l'enfant dans le Service du Professeur Julien Marie.

Examen à l'entrée

On est d'emblée frappé par la pâleur accentuée de l'enfant. A cette pâleur touchant les téguments et les muqueuses se superpose un léger subictère. L'examen somatique et viscéral ne révèle par ailleurs rien d'anormal.

Examens complémentaires :

Formule et numération sanguine pratiquée le jour de l'entrée :

GR	2.190.000
hémoglobine	40%
Val. Glob.	0,90%
GB	16.600
poly neutro	57%
" éosino	3%
grands lymphos	26%
mononuclées	13%
plasmocytes	1%
normoblastes éos.	1%

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie
Réticulocytose à 35%
plaquettes 260.000

Myélogramme : moëlle riche, sans éléments anormaux avec intense réaction érythroblastique à 39% .

rapport $\frac{\text{Normoblastes}}{\text{Granulocytes}} = \frac{39}{59,5} = \frac{1}{1,5}$

Dosage de la bilirubine indirecte :

16 mg%. le 26 avril, donc notablement augmenté. Enfin dans les urines on trouve des traces d'urobilin.

Evolution

Le traitement consistera simplement en l'injection quotidienne I.M. d'une ampoule d'extrait hépatiques et en une trans-

fusion unique de 50 cc de sang pratiquée 4 jours après l'admission.

L'évolution est rapidement favorable. La température qui, les premiers jours oscillait entre 38 et 39° revient rapidement à la normale. Les troubles digestifs s'amendent. Mais surtout, les numérations successives montrent la réparation rapide de l'anémie : 3.760.000 GR le 29 avril (soit 5 jours après l'arrivée) et 4.010.000 GR avec 10.000 GB et une formule leucocytaire sensiblement normale le jour de sa sortie. L'enfant sort en bon état.

Elle a été revue à la Consultation 6 mois après, à l'occasion d'une otite. Sa guérison hématologique se maintenait.

En résumé :

Anémie hémolytique due à l'administration en 3 jours d'une dose importante (3,75 g) de phénylséminicarbazide. Il s'agit d'une forme relativement modérée, ayant rapidement guéri grâce à un traitement simple consistant en une seule transfusion et l'injection d'extrait hépatique;

o

o o

OBSERVATION XV

L'enfant LAS... Jacques, âgé de 20 mois, entre le 5 février 1953 dans le Service du Professeur Julien Marie pour ictère accompagné de l'émission d'urines brunâtres.

Histoire de la maladie :

Le 25 janvier 1953, survient un épisode infectieux pulmonaire de type grippal. Appelé le 26/1/53, le médecin prescrit du chloramphénicol : 0,40 pendant 3 jours et des suppositoires à base de cryogénine : deux suppositoires à 0,50 g de cryogénine en tout.

L'enfant reste fébrile, mais conserve un état satisfaisant. C'est le 3 février, c'est à dire 9 jours après le début des troubles que l'on constate un début de subictère, en même temps que les urines deviennent de plus en plus foncées.

Pendant les 48 heures qui suivent, l'ictère s'accroît les urines deviennent couleur marc de café et le 5/2/53 l'enfant est admis dans le Service.

A l'examen, il s'agit d'un enfant en bon état de nutrition mais paraissant prostré, abattu. La pâleur est en partie masquée par un ictère franc des téguments et des muqueuses. Chez cet enfant qui tousse, l'auscultation pulmonaire ne révèle rien d'anormal. L'examen somatique est normal, en particulier ni le foie ni la rate ne sont hypertrophiés. Les urines sont foncées. L'enfant émet une selle noirâtre.

Examens de laboratoire :

sang : hémoglobine 35%

GR 1.910.000
GB 21.000
V. Glob. 0,92

Formule leucocytaire :

P. neutro	41	}	44%
éosino.	3		
lymphocytes	24	{	56%
moyens mononucl	16		
monocytes	10	{	

érythroblastes polychromatophiles 3%

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie très marquées.

Bilirubine totale : 5 u. v. de B. (20 mg)

Urée sanguine : 0,69 g %.

Urines :

-coloration acajou foncé
-l'examen du sédiment révèle des cylindres granuleux abondants.

-l'examen chimique décèle :

cryogénine +++
hémoglobine +++
porphyrine ++
mélanine 0

L'étude immunologique complète pratiquée par le Docteur Dausset le lendemain de l'hospitalisation ne révèle aucune anomalie glomulaire ou sérique.

Evolution :

La seule thérapeutique instituée consiste en l'injection quotidienne de 15 Gamma de Vitamine B 12. Très rapidement l'évolution est favorable, et peu modifiée par une otite intercurrente. Quatre jours après l'admission, l'urée est revenue à 0,30 g. L'examen des urines ne révèle plus que des traces de cryogénine. L'anémie se répare rapidement : 2.100.000 GR le 11/2 et 2.820.000 le 14/2.

L'enfant sort le 16 février, dans un excellent état. L'ictère a disparu. La numération pratiquée avant la sortie montre : 3.450.000 GR et 9.800. GB.

Résumé :

A l'occasion d'un épisode pulmonaire infectieux, un enfant de 20 mois reçoit en 8 jours la dose considérable de 7,50 g de cryogénine. Il en résulte une anémie marquée à 1.910.000 GR accompagnée d'un ictère franc et d'une hémoglobinurie ayant entraîné quelques signes de néphrite (cylindrurie granuleuse, élévation modérée de l'azotémie). Les signes d'atteinte rénale rétrocedent en quelques jours et l'anémie guérit rapidement sans le secours d'aucune transfusion.

OBSERVATION XVIMALADIE HEMOLYTIQUE CONGENITALE SIMULANT UNE ANEMIE
HEMOLYTIQUE ACQUISE.

L'enfant QUE... Patrice, âgé de 10 ans entre dans le Service du Professeur Julien Marie le 13 février 1954, envoyé par la Consultation du Professeur Jean Bernard pour une anémie marquée vraisemblablement hémolytique.

Histoire de la maladie :

Le 18 février 1954, l'enfant éprouve dans la matinée un malaise général, accompagné de plusieurs frissons et de céphalées. Il existe en outre une douleur thoracique gauche, une toux qui ira en s'accroissant. La fièvre s'allume le soir à 39° et persistera les jours suivants entre 39° et 40°. Fait important, qui prendra une valeur rétrospective, il existera dès cette période une pâleur légère. Le tableau reste inchangé jusqu'au 22 février. Mais à cette date, l'état s'aggrave : la fièvre est à 40° et l'enfant fait une crise d'agitation avec délire.

Le médecin appelé constate une pâleur importante de la peau et des muqueuses. Il prescrit un traitement symptomatique comprenant deux comprimés de phénylsemicarbazide (cryogénine) à 0,25 g. et demande une numération et formule sanguine. Celle-ci, pratiquée alors que l'enfant n'a absorbé que 0,50 g de cryogénine, révèle une anémie intense à 1.660.000 hématies. La pâleur s'accroît d'ailleurs au cours de la journée, s'accompagne de subictère conjonctival et d'émission d'urines foncées. L'enfant est admis dans le Service le lendemain 23 février.

Examen initial du 24 février :

La pâleur de l'enfant est impressionnante : elle touche l'ensemble des téguments et est manifeste au niveau des muqueuses.

L'enfant est conscient mais abattu, asthénique, un peu hostile.

Les aires ganglionnaires sont normales.

La rate est nettement perçue : elle déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Le foie est de volume normal. Les urines sont foncées.

Examens de laboratoire :Hémogramme du 23 février :

globules rouges	2.280.000
hémoglobine	45%
valeur globulaire	1
globules blancs	6.000

Formule leucocytaire :

granulocytes neutro.	41)	
" éosino.	1)	43%
" baso.	1)	

lymphocytes	37	} 57%
moyens mononucl.	9	
monocytes	7	
plasmocytes	4	

Réticulocytes 0,25%

anisocytose marquée.

plaquettes 140.000 parfois isolées, mais aussi groupées.

Ponction sternale (même date)

myéloblastes		2%
promyéloblastes	4	} 76%
myélocytes neutro.	12	
" éosino.	5	
métamyélocytes neutro.	10	
" éosino.	1	
polynucléaires neutro.	40	}
" éosino.	4	
lymphocytes	3,5	} 10,5%
plasmocytes	7	
proérythroblastos	6	} 11,5%
érythroblastos baso.	5	
" polychromatophiles	0,5	
" acidophiles	0	
rapport $\frac{\text{érythroblastos}}{\text{granulocytes}}$	$= \frac{1}{7}$	

Commentaires : moëlle riche.

- 1) Pas de hiatus de maturation de la série granulocytaire
- 2) augmentation légère des plasmocytes
- 3) blocage de maturation dans la série érythroblastique
et diminution de ces éléments (pas d'érythroblastos acidophiles dans trois lames de moëlle parcourues).

Dosage de la bilirubine sanguine (24/2)

augmentation légère :

(bilirubine directe 2mg.

(bilirubine indirecte 5 mg.

D'ailleurs le sérum est fortement coloré.

L'examen des urines (26 février) révèle l'absence de sels et pigments biliaires, mais par contre une importante élimination d'urobiline.

L'examen immunologique pratiqué par le Docteur Dausset le lendemain de l'arrivée, avant toute transfusion, s'est montré totalement négatif.

Les recherches d'anticorps anti hématies et d'anticorps anti-leucocytaires se sont révélées négatives.

Toutes les épreuves sériques ont également été pratiquées en présence de cryogénine avec les mêmes résultats négatifs.

Traitement et évolution :

- 1) Evolution de la poussée de déglobulisation initiale (du 23/2 au 11/3/ 54.)

Le traitement associe d'une façon simultanée transfusions

et corticothérapie.

Les transfusions ont été quotidiennes : elles consistaient en 150 à 200 cc de sang frais. Dès le 26 février, la cortisone leur a été associée pendant 9 jours à raison de 75 mg par jour. Un traitement de 3 jours par l'ACTH lui a été finalement substitué.

En effet, malgré les transfusions, la situation est allée en s'aggravant durant les 3 premiers jours : l'enfant reste abattu, très fatigué. Sa rate augmente de volume et déborde de trois travers de doigt le rebord costal le 27 février. Les numérations révèlent une légère baisse globulaire, avec 1.900.000 érythrocytes le 25 février. Il n'y a pas de tendance à la régénération, puisque le taux des réticulocytes reste très bas (0,5%).

C'est alors que la corticothérapie est entreprise, en même temps que les transfusions sont continuées. Deux jours après le début de cette nouvelle thérapeutique, le 27 février, l'anémie persiste toujours aussi marquée à 2.050.000, avec anisochromie, anisocytose et polychromatophilie importantes. Par contre, il existe une érythroblastose sanguine considérable à 25%, de bon augure.

Dès lors, l'amélioration est rapide, tant clinique qu'hématologique. Le faciès se recoloré, le nombre de globules rouges s'élève à 2.330.000 le 1er mars. A cette date, on note une réticulocytose très marquée à 35%. Une seconde ponction sternale, en date du 3 mars, confirme la tendance à la régénération. La moëlle est riche, avec une augmentation considérable des érythroblastes. Ceux-ci sont au taux de 59% se répartissant de la façon suivante :

proérythroblastes	2,5
érythroblastes baso.	4
" " acido.	41
" " polychromato	12

Il existe 3.100.000 globules rouges le 3 mars, 3.800.000 le lendemain 4 mars. Enfin, le 8 mars, 3 jours avant la sortie, on note 4.400.000 hématies, 7.600 leucocytes avec une formule blanche normale.

Toutefois le volume de la rate continue à augmenter tandis que l'amélioration se poursuit, et cet organe est palpable sur une largeur de quatre travers de doigt le 1er mars, puis son volume régresse rapidement. Une ponction splénique pratiquée avant la sortie révèle une réaction histiocyttaire et la présence de nombreux érythroblastes.

Pour interpréter cette anémie hémolytique avec blocage médullaire transitoire, diverses hypothèses sont soulevées.

On discute une hémopathie maligne, une Maladie hémolytique congénitale. Une anémie hémolytique toxique due à la cryogénine semble peu probable, puisque la pâleur a été constatée avant l'administration du toxique. Une anémie hémolytique acquise idiopathique semble à cette période l'hypothèse la plus vraisemblable.

2) Révélation des signes de la Maladie de Minkowski-Chauffard (du 11/3/54 au 26/5/54).

L'enfant est suivi régulièrement à la Consultation externe du Professeur Jean Bernard. Ses numérations globulaires sont normales, mais l'enfant reste fatigué. Surtout, sa rate déborde toujours de deux travers de doigt le rebord costal, et un mois après la poussée aiguë initiale, un certain degré de sphérocytose est observé. Une maladie hémolytique congénitale commence alors à être fortement soupçonnée.

Cette impression se confirme au mois d'avril : l'enfant est icterique et sa rate reste toujours hypertrophiée. L'examen hématologique révèle une anémie modérée à 3.800.000 GR avec 9% de réticulocytes. L'anisocytose est très marquée, et la résistance globulaire est trouvée légèrement abaissée. (5,6 - 3,6).

Un mois après, une poussée de déglobulisation à 2.520.000 hématies, confirme le diagnostic de maladie de Minkowski-Chauffard. Il existe à cette date une réticulocytose à 12%, une anisocytose intense avec microsphérocytose. La résistance globulaire est franchement abaissée (6,6 - 3,8). Trois transfusions de 150 cc sont pratiquées, qui réparent l'anémie mais laissent évidemment persister la microsphérocytose.

Une enquête familiale approfondie est alors pratiquée. On apprend que la mère présente souvent des épisodes subictériques et qu'elle a été atteinte à l'âge de 13 ans d'une anémie sévère ayant duré 3 mois. L'enquête familiale ne révèle aucune autre anomalie. Des hémo-grammes sont pratiqués aux parents, à la sœur et aux 2 frères du malade. Ils se montrent normaux et ne révèlent aucun stigmate de maladie hémolytique.

3) Splénectomie et évolution post-opératoire :

La rate est de consistance dure et déborde de plus de 3 travers de doigt le rebord costal.

Son ablation est pratiquée le 26 mai 1954 par le Docteur Gosset. L'intervention a été facile. La rate pesait 410 g. L'ictère disparut dès le lendemain de l'intervention.

Depuis cette date l'état a été en s'améliorant. Trois semaines après l'intervention, si la résistance globulaire était encore diminuée (5,6 - 3,8), la sphérocytose avait disparu.

Revu une dernière fois 7 mois après l'intervention, l'enfant était en excellent état et sa numération révélait 5.180.000 hématies.

Résumé :

Il s'agit d'une forme particulièrement trompeuse de Maladie hémolytique congénitale, qui s'est révélée par une poussée aiguë initiale chez un garçon de 10 ans, et dont le diagnostic n'a pu être porté qu'après plusieurs mois d'observation.

Une grande crise de déglobulisation survenue chez un enfant jusque là bien portant, fait porter le diagnostic d'anémie hémolytique acquise. Les résultats de l'examen immunologique sont totalement négatifs. Un blocage médullaire initial avec absence de régénération nécessite l'emploi de l'ACTH, dont les résultats immédiats sont très favorables et qui amène la guérison de la poussée.

Mais, au cours des trois mois qui suivent, la persistance d'une grosse rate, la révélation retardée d'une microsphérocytose avec fléchissement de la résistance globulaire, la survenue d'un

ictère, amènent à reconsidérer le diagnostic. L'hypothèse d'une maladie de Minkowski-Chauffard est renforcée par l'enquête familiale qui révèle des stigmates frustes de cette maladie chez la mère. Une splénectomie est pratiquée 3 mois après la poussée initiale. Ses résultats paraissent très bons, et la reglobulisation semble se maintenir depuis l'intervention.

AUTEURS	AGE	ANTECEDENTS	CLINIQUE	HEMATOLOGIE	ETIOLOGIE	TRAITEMENT & EVOLUTION	REMARQUE
LEDERER 1925 et 1930	16 mois		Agitation pâleur et subictère état alarmant Rate ±	960.000 BR 52.800 GB		une seule transfusion guérison spectaculaire	
	3 ans		Douleurs abdomi- nales, pâleur prostration hémoglobinurie Rate = 0	1 million GR 39.000 GB		une seule transfusion guérison	
	6 mois	eczéma	Vomissements agitation pâleur subictère Rate +	950.000 GR 20.000 GB		2 transfusions guérison en 72 heures	
LAZARUS 1930	4 ans	Rhino- pharyngite	pâleur dyspnée fièvre Rate +	1.500.000 GR 76.000 GB 27 % érythroblastes 13 % mégalo-blastes		transfusion guérison en 15 jours	

AUTEURS	AGE	ANTECEDENTS	CLINIQUE	HEMATOLOGIE	IMMUNOLOGIE	TRAITEMENT & EVOLUTION	REMARQUE
PARSONS & HAWKSLEY 1933	2 ans 1/2		Po, pâleur subictère hémoglobininurie purpura discret Rate +	1.000.000 GR 30 % réticulocytes		transfusions, plusieurs rechutes <u>guérison</u> en 6 semaines	
	6 mois		pâleur subictère	1.850.000 GR 53.000 GB 75.000 plaquettes 0 réticulocytes		transfusions inefficaces <u>mort</u> rapide	~~~~~ gravité des formes leucopé- niques et thrombo- pénique
	21 mois	abcès du cou abcès du nez 10 jours avant	pâleur quelques ecchy- moses Rate +	1.400.000 GR 950 GB 21.300 plaquettes		<u>mort</u> rapide	
	11 mois		pâleur subictère, fièvre dyspnée Rate = 0	800.000 GR 14.000 GB		transfusions <u>guérison</u>	
WEILL et SCHREIBER 1934	27 mois	prurigo urticaire	vomissements diarrhée, fièvre pâleur, ictère hémoglobininurie	1 million GR		2 transfusions <u>guérison</u> en une semaine	2 autres enfants morts dans 1 tableau hémorragique (hémoglobininurie)
PATTERSON et SMITH 1936	7 ans		fièvre, délire, céphalées, vomissements, pâleur, subictère Rate = 0	1 million GR 41.000 GB	auto-agglu- tination à froid (disparaît à 37°)	une seule transfusion <u>guérison</u> rapide	1 138 1

AUTEURS	AGE	ANTECEDENTS	CLINIQUE	HEMATOLOGIE	IMMUNOLOGIE	TRAITEMENT & EVOLUTION	REMARQUE
BAXTER & EVERHART 1938	7 ans	urticaire vomissements cycliques infection respiratoire 15 jrs avant	fièvre, torpeur pâleur, subictère Rate +	950.000 GR 33.500 GB		transfusions <u>guérison</u> en 3 semaines	
GREENTHAL 1938	23 mois	rhino-bron- chite avec otite	pâleur subictère foie augmenté Rate = 0	2 millions GR 34.700 GB R.G. abaissée		Sulfamides 5 transfusions <u>guérison</u> en 1 mois	1/Streptocoque hémolytique isolé par hémoculture 2/Glomérulo- néphrite associée
LEVY et MILLER 1939	25 mois		fièvre, vomissements pâleur, subictère torpeur profonde Rate = +	1.380.000 GR 63.000 GB		2 transfusions <u>guérison</u> en 3 semaines	
ABT 1940	4 mois		Rate = +			transfusions <u>guérison</u> rapide	
	1 an		Rate = +			Splénectomie sous transfu- sion <u>guérison</u>	
BONNEL 1940	2 ans	trachéobron- chite 5 jrs avant l'A.H., perfusion de plasma (choc transfusionnel)	pâleur, subictère Rate = 0	2.100.000 GR 32.000 GB		transfusion <u>guérison</u> en 1 mois	

AUTEURS	AGE	ANTÉCÉDENTS	CLINIQUE	HEMATOLOGIE	BIEN-ÊTRE	EVOLUTION
HUBER 1942	7 ans		A.H. aiguë avec ictère et hémoglobinurie	1.400.000 GR 65.000 GB		transfusions <u>guérison rapide</u>
KONRAD 1944	3 ans		hémoglobinurie prostration, pâleur, subictère Rate = 0	575.000 GR 24.400 GB 23 % érythroblastos.		Sang I.M. <u>guérison</u>
	4 ans	abcès appendiculaire	Fièvre, vomissements, pâleur subictère Rate = 0	1.100.000 GR		transfusions, sulfamides <u>guérison</u>
SCHCO 1944	5 mois		Fièvre, vomissements, diarrhée, pâleur, subictère Poie et Rate +	1.500.000 GR 37.500 GB 21 % érythroblastos.		Sang - I.M. <u>guérison en 6 semaines</u>
	6 semaines		Vomissements, diarrhée, torpeur Rate +	2.000.000 GR 23.300 GB 10 % érythroblastos.		Sang - I.M. <u>guérison</u>
DAVID et MINOT	4 mois 1/2		pâleur prostration anorexie Rate +	2.300.000 GR 20.000 GB 18 % érythroblastos.	hémolysine acide sérique 3 rechutes graves disparaît après splenectomie	transfusions <u>guérison</u>
FONTAN et VERGER	4 mois		Fièvre pâleur Rate +	1.080.000 GR 67.000 GB 32 % érythroblastos R.G.abaisée (6 - 4)		transfusions <u>guérison rapide</u>

Deux cas, apparus dans la même crèche, à 25 jrs d'intervalle

AUTEURS	AGE	ANALYSES PRÉLIMINAIRES	FIÈVRE	920.000 GR 37.000 GB 38% érythroblastes	agglutinine froide très puissante	EVOLUTION	abcès sous- phrénique démâsqué en cours d'évolu.
CLEMENT 1947	4 ans		Fièvre pâleur, subictère hémoglobinurie Rate = 0	920.000 GR 37.000 GB 38% érythroblastes	agglutinine froide très puissante	Transfusions antibiotiques <u>guérison</u>	abcès sous- phrénique démâsqué en cours d'évolu.
DENYS et Van den BROUCKE	7 mois 1/2		abattement pâleur Rate ++	1.340.000 GR 70% érythroblastes R.G. abaissée (6 - 4)	Coombs direct ++	transfusions rechute splénectomie rechutes <u>stabilisation</u>	transfusions de sang selectionné
JONSSON 1948	4 ans	Rhino- bronchite	Fièvre élovée pâleur hémoglobinurie Rate = 0	2.000.000 GR 31.000 GB		transfusions <u>guérison rapide</u>	
SCHIFRIN	23 mois	Rhino- pharyngite ++	Fièvre, vomisse- ments, pâleur subictère hémoglobinurie Rate = 0	2.500.000 GR	examen négatif	transfusions <u>guérison rapide</u>	
BERNHEIM et Coll. 1949	7 semaines	abcès de la cuisse	subictère hémoglobinurie (avec azotémie à 4 g) Rate ++	1.500.000 GR 56.000 GB		transfusions <u>guérison rapide</u>	

AUTEURS	AGE	ANTECEDENTS	ÉTAT GÉNÉRAL	HEMATOLOGIE	IMMUNOLOGIE	ÉVOLUTION	RECHERCHES
HERWEG 1949	10 mois	vaccination anti-diphté- rique 9 jrs avant	subictère pâleur prostration vomissements Rate = 0	1.100.000 GR 29.500 GB	Coombs direct ++ Coombs indirect +	Transfusions <u>guérison</u>	
	7 mois	vaccination anti-coquelu- cheuse	Fièvre pâleur subictère Rate +	1.140.000 GR 23.500 GB.	Coombs direct +	transfusions rechutes répétées des transfusions espacées restent nécessaires stabilisation	
LAMY et coll. 1949	3 cas : 8 mois 1/2 9 mois 4 ans 1/2		Installation brutale fièvre allure grave rate +	anémie sévère (1 million) leucocytose élevée microsphérocytose résistance globu- laire abaissée		<u>transfusion</u> <u>guérison</u> rapide	
	9 mois	trachéo- bronchite	pâleur prostration Rate = 0	1.500.000 GR myélogramme inhibition de la série rouge	négative	transfusions, 2 rechutes, splénectomie à l'âge de 3 ans amélioration transitoire, puis rechute mortelle	infections respiratoires rythmant les rechutes.
BEREY et WATSON 1951							
MEYER 1951	13 mois	infection respiratoire	asthénie vomissements anémie subictère Rate = 0	1.300.000 GR 3.500 GB 29% érythroblastes	Coombs direct et indirect positifs	transfusions, rechutes, A.C.T.H. <u>guérison</u> Le test de Coombs se négative 4 mois après guérison clinique	

EVOLUTION							
GASSER 1951	5 ans 1/2	fièvre, otite 10 jrs avant	agitation pâleur ictère	anémie sévère 103.500 GB érythroblastose dans sang périphé- rique	Coombs ++	transfusions - mort en 48 heures (autopsie : purpura cérébral)	cas excep- tionnel d'A.H. sympto- matique
LEJEUNE 1952	4 ans		fièvre, toux pâleur, agitation Rate ++	900.000 GR 20.000 GB 118 % érythroblastose	Coombs direct + hémolysines = 0	transfusions, rechutes, splénecto- mie, rémission temporaire, rechute, A.C.T.H. mort	
	13 mois		pâleur progres- sive Rate ++	2 millions GR	négative	rechutes successi- ves, splénectomie : sarcomatose splénique Remission persis- tant 1 an plus tard	
GASSER 1951	7 semaines		pâleur ++ subictère coma collapsus Rate ++	800.000 GR 60.000 GB 40.000 plaquettes érythroblastose	Coombs direct } ++ indirect } anticorps chauds complets et incomplets	transfusions, rechutes splénectomie mort dans un tableau hémorra- gique	associa- tion d'A.H. et purpura thrombopé- nique immu- nologique.
BUHLER 1952	8 mois	rhino-pha- ryngite	glomérulo- néphrite associée		Coombs négatif (mais prati- qué tardivement)	pénicilline transfusions guérison	2 obser- vations de syndrômes néphro- hémoly- tiques
	18 mois	idem	idem		Coombs transitoire- ment positif	mort lésions de glomérulo- néphrite à l'autopsie	

EVOLUTION					
18 mois		Toux, vomissements frissons hémoglobininurie	1.500.000 GR sphérocytose R.G. diminuée	Coombs direct +	transfusions <u>guérison</u>
5 ans	Rhino- bronchite	pâleur subictère fièvre	2.500.000 GR	Coombs direct +	transfusions <u>guérison</u>
9 ans		fièvre pâleur	1.100.000 GR R.G. diminuée	Coombs négatif	transfusion <u>guérison</u>
22 mois		pâleur subictère	1.400.000 GR	Coombs négatif	transfusions, puis splénectomie, persistance hémolyse <u>mort 1 mois après</u>
3 ans 1/2		vomissements pâleur ictère		Coombs négatif	hémolyse conti- nuant malgré transfusions quotidiennes puis <u>guérison</u>
3 mois		A.H. d'allure grave	pas de sphéro- cy- tose R.G. normale	Coombs direct transitoire- ment positif	A.C.T.H. rochète cortisone <u>guérison</u>

MILLICHAP

1952

FONTAN et Coll.

1953

EVOLUTION					cas observés d'une façon quasi simul- tanée
6 mois	toux dyspnée	fièvre pâleur, subictère hémoglobimurie au cours d'une rechute	800.000 GR	Coombs + autoaggluti- nines chaudes et froides	
3 ans		vomissements torpeur pâleur hémoglobimurie	1.300.000 GR	Coombs - mais auto et isoaggluti- nines chaudes et froides	
8 ans		fièvre, vomisse- ments, douleurs épigastriques, subictère, qqs petéchie Rate +	2.300.000 GR	Coombs passagèrem ^t positif	
8 ans		fièvre, pâleur, ictère hémoglobimurie Rate +	1.000.000 GR	Coombs direct positif persistant	
4 ans	convalescent de rougeole	fièvre, pâleur subictère râles de bron- chite Rate +	1.800.000 GR 22.000 GB 23% érythroblastes RG diminuée (7,6 - 3,6)	Coombs direct et + indirect anticorps chauds	- 145 -
DANAN 1953				ACTH, rechute, splénectomie ACTH, cortisone reste équilibré sous traitement cortisonique	
				transfusion splénectomie courte rémission ACTH Stabilisation actuelle	
				transfusions, rechutes, ACTH stabilisation actuelle	
				guérison après une seule transfusion	

ROSE et
NABARRO

1953

						EVOLUTION	
CHAPTAL 1954	5 mois	pneumopathie atypique				Coombs + agglutinines froides à taux élevé	trois rechutes traitées par ACTH <u>mort</u>
VERGER 1954	3 mois 1/2		fièvre pâleur subictère Rate +	1.800.000 GR 23% érythroblastes dans le sang	Coombs direct } indirect } + auto et iso- anticorps à chaud hémolysine	splénectomie, rechute, ACTH, rechute ACTH <u>stabilisation</u> depuis 1 an	association à un purpura thrombopé- nique transitoire
GASSER 1954	18 mois	infection respiratoire de type saisonnier	pâleur, Rate +	sphérocytose RG abaissée réticulocytes = 0 1,5% érythroblastes dans la moelle leucopénie, thrombopénie	Coombs direct et } indirect } +	transfusions, ACTH splénectomie amélioration transitoire, rechute, ACTH, cortisone, appa- rition signes de régénération <u>stabilisation</u>	
GOUEMAND 1954	3 ans 1/2		fièvre hémoglobininurie subictère	1.225.000 GR 50.000 GB images d'érythro- phagocytose	autoanti- corps fixés : Coombs direct ++	2 transfusions importantes mort en 4 jrs	
MAC-DANIEL	5 mois	érythroblas- tose néo-natale	Rate +	2.000.000 GR	acido- hémolysine chaude thermostable	splénectomie transfusions évolution chronique <u>Stabilisation</u> actuelle	



AUTEURS	AGE	ANTECEDENTS	CLINIQUE	HEMATOLOGIE	IMMUNOLOGIE	TRAITEMENT & EVOLUTION	REMARQUE
FONTAN 1955	5 mois		pâleur, subictère Rate +	1.380.000 GR 11% érythroblastes RG un peu diminuée	Coombs direct + auto et iso- anticorps libres actifs à chaud	transfusions, rechutes, cortisone, amélioration puis <u>guérison</u>	

A N E M I E H E M O L Y T I Q U E P A R A U T O A N T I C O R P S D U N O U V E A U - N E

UNGER, WIENER 1952	1er jour		Anémie ictère purpura		pas d'incom- patibilité Rh Coombs direct + auto-aggluti- nines froides 1.000 unités	transfusions décroissance très lente du taux des anticorps	épisode fébrile au début de la grossesse
BAKX 1953	14 jours		ictère du type hémolytique à 14 jours	2.900.00 GR	Coombs + anticorps froids incomplets (taux élevé chez l'enfant, faible chez la mère	régression spontanée très lente, presque totale à l'âge de 5 mois	

N O S O L O G I E

Depuis le début du siècle, la conception des Anémies Hémolytiques a subi des modifications et des remaniements incessants. A la lumière des acquisitions récentes, il semble important de déterminer la place qu'occupent actuellement les processus hémolytiques acquis idiopathiques de l'enfant dans le vaste cadre des états hémolytiques.

Comme le rappellent Denys et Van den Broucke (1947), on trouve actuellement réunis les faits suivants :

1) La forme congénitale de l'Ictère Hémolytique (type Minkowski-Chauffard), dominée par son caractère héréditaire et par la sphérocytose.

2) L'Anémie Hémolytique aiguë de Lederer, propre aux sujets jeunes, et guérissant d'une façon quasi-miraculeuse grâce aux transfusions.

3) Les Anémies Hémolytiques d'allure le plus souvent aiguë et dans lesquelles l'examen immunologique révèle la présence d'auto-anticorps.

4) La forme acquise de l'ictère hémolytique (type Widal-Hayem), propre à l'adulte d'âge mûr, d'évolution chronique, sans hérédité, sans sphérocytose nette.

La critique de ces notions mérite d'être entreprise.

L'AUTONOMIE DE LA MALADIE DE LEDERER-BRILL EST CONTESTABLE

En 1925, sous le titre de "Une forme d'Anémie Hémolytique, aiguë d'origine probablement infectieuse", Lederer rapportait 3 cas d'anémie aiguë hémolytique cryptogénétique et curable, maladie qui lui semblait autonome et à laquelle il a attaché son nom. Les critères qu'il lui attribuait étaient les suivants :

- = Survenue chez des sujets jeunes,
- = début brutal,
- = étiologie infectieuse en faveur de laquelle plaideraient la fièvre et la leucocytose élevées,
- = guérison spectaculaire et définitive grâce à une ou deux transfusions de sang frais.

En fait, la plupart de ces caractères peuvent être contestés.

= L'origine infectieuse n'est nullement prouvée. La fièvre et la leucocytose sont des conséquences directes de l'hémolyse.

= Le caractère idiopathique est lui aussi fort discutable. La découverte d'un nombre toujours croissant de causes toxiques et d'infections capables de réaliser ce tableau clinique conduit à penser qu'il s'agit en réalité d'un syndrome pouvant relever de causes très diverses et témoignant vraisemblablement d'un état d'hypersensibilité (Gelin).

= Le test thérapeutique est sujet à caution. L'influence des transfusions est loin d'être toujours spectaculaire, et l'évolution est loin de toujours se faire "en coup d'archet" selon l'expression de Fiessinger. Assez souvent, l'évolution se prolonge et des transfusions répétées sont nécessaires. Dans quelques cas, elles se sont avérées inefficaces et n'ont pu empêcher l'issue fatale dans un tableau d'anémie suraiguë. Ailleurs, elles semblent même provoquer une aggravation.

= Surtout, Lederer avait totalement méconnu les travaux de Chauffard et Vincent, qui, dès 1909, publiaient des observations d'Anémie Hémolytique aiguë acquise primitive. Alors que les travaux de l'école française du début du siècle sur l'auto-agglutination et les hémolysines contenaient en germe toutes les acquisitions de l'immunologie moderne, aucune étude sérologique n'avait été pratiquée dans les observations de Lederer et dans les publications qui suivirent.

Reprises depuis une quinzaine d'années seulement, les investigations sérologiques ont révélé un mécanisme auto-immun et la présence d'auto-anticorps dans un grand nombre de cas. Rien ne permet de distinguer cliniquement les Anémies Hémolytiques aiguës primitives avec ou sans anticorps. Aussi, est-il permis de supposer, comme nous l'avons fait plus haut, qu'un mécanisme immunologique est à l'origine de pratiquement tous les cas, et que le perfectionnement des techniques de laboratoire permettra de réaliser l'unification de ces états.

LES FORMES CHRONIQUES

L'Anémie Hémolytique subaiguë type Hayem-Widal se rencontre en règle chez l'adulte et ne nous retiendra donc pas. Par contre, la forme chronique à poussées aiguës successives, qui a été individualisée plus haut, se trouve relatée chez l'enfant dans un nombre croissant d'observations, et mérite que l'on s'y arrête à nouveau.

Il semble injustifié de creuser un fossé entre cette forme chronique à rechutes et la forme aiguë rapidement curable. En effet :

= Les signes initiaux sont à tel point semblables que rien ne permet de prévoir d'emblée si l'évolution sera rapidement favorable ce qui est éventualité habituelle, ou si, au contraire, de multiples rechutes viendront succéder à l'orage initial.

= La présence d'auto-anticorps peut être constatée aussi bien dans la forme rapidement régressive que dans la forme à rechutes successives, bien que plus fréquente dans cette dernière.

= Enfin des formes de transition entre formes aiguës et formes chroniques peuvent être observées : ce sont les cas où la guérison définitive est précédée d'une ou deux rechutes.

FORMES AVEC ICTERE ET FORMES AVEC HEMOGLOBINURIE

Les travaux de Dameshek et Schwartz, confirmés par ceux de Aubertin, Bessis, Piovela et Formaggio, ont montré que les symptômes observés au

cours d'un syndrome hémolytique expérimental dépendaient de la quantité de sérum antiglobulaire injecté à l'animal.

= Comme il a déjà été dit, une dose massive de sérum provoque une forme suraiguë avec hémoglobinurie.

= Une dose modérée provoque une anémie avec ictère.

La physiopathologie rend ainsi compte de certains symptômes qui se trouvent au premier plan du tableau clinique et qui ont pu conduire à des individualisations peu justifiées.

LES ANEMIES HEMOLYTIQUES AVEC HEMOGLOBINURIE ont été décrites en France vers 1940 par Brulé, Huber, Tixier, Janet, Lamy, Cathala, et Joan Bernard. L'autonomie de ce syndrome, défendue par Tixier ne saurait être maintenue. Il s'agit de toute évidence de formes dans lesquelles l'hémoglobinurie est la traduction d'une hémolyse particulièrement brutale et massive.

= De même, l'autonomie des formes avec ictère ne saurait être maintenue. La distinction entre Anémie Hémolytique de Lederer et Ictère Hémolytique de Chauffard a été tentée par Fiessinger. En fait, il s'agit bien de la même affection, et l'on peut parler indifféremment d'Ictère Hémolytique acquis ou d'Anémie Hémolytique acquise (Dameshek et Schwartz). Cette dernière dénomination est préférable chez l'enfant. Elle met en effet l'accent sur le trouble primordial qui est la déglobulisation, trouble dont la libération de pigments hématiques et l'apparition d'ictère sont les conséquences.

EN CONCLUSION, une distinction fondamentale mérite d'être maintenue sur le triple plan doctrinal, clinique et thérapeutique.

= Les Anémies Hémolytiques congénitales, dont la Maladie de Minkowski Chauffard est le type, et dans lesquelles la structure du globule rouge est héréditairement défectueuse.

= Les Anémies Hémolytiques acquises, dues à des facteurs humoraux agissant sur des globules primitivement sains. Les Anémies Hémolytiques acquises primitives et idiopathiques comportent chez l'enfant :

- des formes avec ou sans ictère,
- des formes avec ou sans hémoglobinurie,
- et, dans l'état actuel de nos connaissances, des formes avec ou sans anticorps décelables.

- Du point de vue évolutif, ces anémies se distinguent en :

- . formes aiguës et suraiguës, quelquefois mortelles, le plus souvent assez rapidement curables,

- . formes chroniques à rechutes aiguës successives, de pronostic bien plus grave mais actuellement transformé grâce à la corticothérapie.

L'avenir seul pourra nous répondre si cette tentative d'unification des Anémies Hémolytiques acquises primitives et idiopathiques du jeune enfant est totalement justifiée.

C O N C L U S I O N S

Ce travail est basé sur l'étude de onze cas d'Anémies Hémolytiques acquises primitives et idiopathiques, observées chez des enfants âgés de deux mois à quatre ans.

Dans sa forme aiguë, l'affection frappe électivement les jeunes enfants. Chez ceux-ci, l'Anémie Hémolytique acquise est en règle primitive, car aucune affection causale ne peut être mise en évidence. Elle est idiopathique, car le mécanisme intime du processus hémolytique nous échappe encore totalement.

Avec une remarquable fréquence la maladie éclate au décours d'une infection des voies aériennes supérieures d'allure commune. L'étude clinique met en relief la brutalité du début, l'intensité de la pâleur, la discrétion de l'ictère et l'inconstance de la splénomégalie.

L'examen hématologique confirme l'anémie souvent sévère, normochrome, qui s'accompagne fréquemment d'une hyperleucocytose importante et surtout d'une réticulocytose sanguine et d'une érythroblastose médullaire élevée. L'intensité de cette réaction est propre au jeune âge. Dans quelques cas, une hypoplasie médullaire peut être observée et les signes de réparation peuvent faire défaut.

Parmi les critères cliniques de l'hémolyse, l'élévation du taux de la bilirubine indirecte dans le sang est très inconstante, l'urobilinurie est très fréquente mais manque de spécificité. Par contre, une élimination accrue du stercobilinogène fécal constitue un test plus spécifique et plus fidèle, mais de réalisation difficile et d'interprétation quelquefois délicate chez le nourrisson.

L'examen immunologique est capable de révéler au cours du jeune âge toutes les variétés d'auto-anticorps rencontrés chez l'adulte, qu'il s'agisse d'agglutinines ou d'hémolysines. Recherchées avec des techniques perfectionnées, les hémolysines sont décelées au cours des Anémies Hémolytiques acquises du jeune enfant avec une fréquence croissante.

Toutefois, dans un grand nombre d'observations d'Anémies Hémolytiques aiguës du jeune enfant, l'enquête immunologique reste totalement négative. Les raisons de cette anomalie sont discutées et une hypothèse est émise selon laquelle beaucoup de ces formes à sérologie négative seraient en réalité des anémies hémolysiniques méconnues.

Parmi les formes cliniques, il convient de souligner la fréquence et le bon pronostic des formes avec hémoglobinurie, la relative rareté mais aussi la gravité des formes avec inhibition médullaire, thrombopénie, granulopénie ou érythroblastopénie. L'attention est attirée sur les formes s'accompagnant d'une glomérulo-néphrite et qui posent d'intéressants problèmes de physio-pathologie. Mais il est surtout important de distinguer les formes aiguës le plus souvent rapidement curables, et les formes chroniques, bien plus rares mais de pronostic beaucoup plus grave. Ces dernières adoptent chez le jeune enfant une allure évolutive

bien particulière à cet âge de la vie, et méritent pour cette raison la dénomination de "formes chroniques à poussées aiguës successives".

L'influence du terrain semble importante mais reste difficile à préciser. Le rôle d'une atteinte virale a souvent été soupçonné mais n'a jamais pu être prouvé avec certitude dans le genèse des Anémies hémolytiques primitives de l'enfant. A l'heure actuelle, l'on peut seulement soutenir que l'Anémie Hémolytique constitue une réponse de l'organisme à des agressions variées.

Le diagnostic des formes aiguës peut quelquefois être difficile avec des Anémies Hémolytiques d'origine toxique. Dans les formes aiguës comme dans les formes chroniques, le diagnostic avec la maladie de Minkowski-Chauffard a pu quelquefois se poser avec une singulière acuité. Dans les cas litigieux, un traitement cortisonique d'épreuve s'impose.

Le traitement est à visée purement palliative, et permet d'attendre la guérison spontanée. Cette guérison est en général facilement obtenue dans les formes aiguës, mais exige, dans les formes chroniques, la mise en oeuvre d'une corticothérapie intense, assidue, très prolongée. Les résultats de la splénectomie sont très aléatoires et l'intervention ne sera décidée que dans les cas particulièrement rebelles à un traitement hormonal bien conduit. Quant aux transfusions, elles n'ont qu'une vertu substitutive. Elles sont souvent indispensables à la phase initiale des formes aiguës. Introduisant des quantités importantes de complément, les transfusions de sang complet risquent toutefois d'entraîner l'exagération du processus hémolytique. Aussi, dans la mesure du possible, les transfusions de globules lavés leur seront-elles préférées.

Enfin, une conception uniciste des Anémies Hémolytiques acquises primitives du jeune enfant est exposée. Ces anémies comportent dans l'état actuel de nos connaissances des formes avec ou sans auto-anticorps décelables. Mais un substrat immunologique est très vraisemblable dans tous les cas, et sera sans doute mis en évidence dans l'avenir grâce aux progrès des techniques sérologiques. Par ailleurs, il ne semble exister aucune cloison étanche entre les formes aiguës rapidement curables, et les formes chroniques à poussées aiguës successives.

Vu, Le Président de Thèse :

Marcel LELONG

Vu, Le Doyen de la Faculté :

Léon BINET

Vu et permis d'imprimer ;

Le Recteur de l'Académie de PARIS :

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E
=====

Sans être nullement exhaustif, la présente bibliographie concentre son intérêt sur les problèmes extrêmement divers que les Anémies Hémolytiques soulèvent au cours du jeune âge.

I - LES ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES CHEZ L'ENFANT
=====

- ABT (A.F.) Hemolytic disease in Infant - Am. J. Dis. Childhood. 60, 812-1940.
- BAKX (CJA), VAN LOGHEM (J.J.) et KLOMP-MAGNEE (W) acquired haemolytic anemia in a new-born. Vox sanguinis N° 4, 79-83, 1953.
- BATY (J.M.) Classification of Anemias in Infants and Children. J.A.M.A. - 134, 1.003, 1947.
- BAXTER (EH) et EVERHART (M.W.) Acute hemolytic Anemia. (Lederer Type) J. ped. 12, 357, 1938.
- BEREY (B.H.) & WATSON (J.D.) Acquired hemolytic anemia. Report of case with discussion of several etiological factors which may have been operative. Archives of Pediatrics. 68, 10-27, 1951.
- BERNARD (J) Maladies du sang. 1 vol. Flammarion Edit. Paris 1948.
- BERNHEIM (M), JEUNE (M) et GRENOT (P). Anémie aiguë fébrile (syndrome de Lederer-Brill) chez un nourrisson. Pédiatrie, 4, 478 - 480, 1949.
- BINDSCHEDLER, APFFEL et ADRIAN. Un cas d'anémie hémolytique aiguë fébrile grave. Arch. franç. de Pédiat. 3, 89, 1946.
- BONELL (G) Beitrag zur Entstehung der akuter hämolytischen Anämie, Typ Lederer, Zschr. Kinderheilk 62, 286, 1940
Das Knochmark bei der Lederer-Anämie Zschr. Kinderheilk 62, 758, 1941.
- BRENNER (W) Die akute hämolytische Anämie. (Typ Lederer) Zschr. Kinderheilk. 60, 405, 1939.
- CATHALA (J) et BERNARD (J) sur le syndrome d'anémie aiguë hémolytique avec ictère et hémoglobininurie chez les enfants. Arch. Franç. de Ped. 4, 113, 1947.
- CHAPTAL (J), CAZAL (P), JEAN (R), LOUBATIERES (R), CAMPO (C) et RIBSTEIN (M), Anémie hémolytique mortelle par auto-anticorps au cours de l'évolution d'un syndrome de réticulite d'origine virale probable, chez un nourrisson. PEDIATRIE 9, 445-459, 1954.

- CLEMENT (R), GERBAUX (J), KOUPERNIK (C), Anémie hémolytique aiguë avec hémoglobinurie et érythroblastose. Abscès sous-phrénique à bacillus ramosus. Ann. Paediatr. 169, 228-232, 1947.
- COOLEY (T.B.) Likeness and Contrasts in the Hemolytic Anemias if Childhood. Am. J. Dis. Child. 36, 1257, 1928.
- COOLEY (T.B.) The Anemias of Infancy and Childhood. In Brennemann's Practice of Pediatrics. III, 16, 27, USA, 1952.
- DANAN (J) Contribution à l'étude de l'anémie hémolytique acquise, d'évolution chronique, avec auto-anticorps, chez l'enfant. Thèse Bordeaux 1953 - N° 108.
- DAVID (J.K.) MINOT (AS). Hemolytic anemia in Infancy. Am. J. Dis. Child. 68 - 327 - 329. 1944.
- DEBRE (R), MOZZICONACCI (P), BUHOT (S), GUINAND-DONIOL (J) et HERRAULT (A). Anémies hémolytiques aiguës curables de l'enfance. Arch. Fses de Pédiatrie. 7, 168-171, 1950.
- DENYS (P), FRANCOIS (G), GELDERS (M). Anémies rares. Arch. Fses de Pédiatrie. 10, 113-149, 1953.
- DICKSTEIN (B) Changing concepts in the hemolytic anemias of Childhood. American Journal of Medical Sciences. 224, 679-693, 1952.
- FONTAN, VERGER et FÉRAUT. Anémie hémolytique aiguë chez un nourrisson de 4 mois. Arch. Franç. de Pédiatrie 4, 33, 1947.
- FONTAN, VERGER, COUTAUD, MOULINIER et LAGARDE. Anémie hémolytique aiguë du nourrisson avec test de Coombs passagèrement positif. Arch. Franç. de Pédiatrie. 10, 1.004, 1953.
- FONTAN, VERGER, MARCHAND, MOULINIER et LAGARDE. Anémie hémolytique acquise du nourrisson avec présence d'anticorps chauds agglutinants. Arch. Franç. de Pédiatrie. 12, 323, 1955.
- GASSER (C) Die Hämolytischen syndrome im Kindesalter. Un vol. Georg Thieme edit. Stuttgart 1951.
- GASSER (C) et HOLLANDER (L) Anémie hémolytique acquise aiguë provoquée par des auto-anticorps, accompagnée de purpura thrombocytopénique chez un nourrisson de 7 semaines. Revue d'Hématologie. 6, 316-333, 1951.
- GIRAUD (P), BERNARD (R) et AUBERT (J.M.) Les anémies aiguës hémolytiques de l'enfance. (période néonatale exceptée). Pédiatrie 39, 615-628, 1950.
- GIRAUD (P), BERNARD (R) et BADETTI (L). Les anémies sévères du petit enfant. Bilan statistique. A propos de 100 observations. Pédiatrie. 43, 433-435, 1954.
- GIRAUD (P), BERNARD (R), FLEURY (M), Les ictères du nourrisson Pédiatrie 38, 593-604, 1949.

- GOUDEMAND (M), RATEL (J) et ROPARTZ (C), Anémie hémolytique suraiguë du type Lederer-Brill. Etude cyto-immunologique. Echo méd. du Nord. 35, 31, 1954.
- GREENTHAL (R.M.). Acute hemolytic anemia developping during streptococcus sepsis. J. of Ped. 12, 517-521, 1938.
- HERWEG J. (1949). Acquired hemolytic Anemia : possible relation ship to active bacterial Immunization. The J. of Pediat. 35, 637, 1949.
- HUBER (J), FLORAND (J), LE SOURD et NORDIN (R). Anémie grave avec hémoglobinurie, fièvre et ictère. Guérison rapide. Arch. Franç. de Pédi. 1, 139-140, 1942-43.
- JANET (M), WEILL (J), HAQUIN, BERNFELD et HARL (J). Un cas d'anémie hémolytique aiguë chez un nourrisson après absorption de PAS en solution buvable. Arch. Franç. de Pédiatrie. 8, 78-79, 1951.
- JONSSON (B). Sur un cas d'anémie hémolytique aiguë acquise du type Lederer. Pédiatrie, 3, 232-234, 1948.
- JOSEPHS (H.W.). Acute haemolytic anemia - Anemia if Infancy and Early Childhood. Médecine 15, 394, 1936.
- KAISER (Ad) et BRADFORD (W.L.) Severe hemoglobinuria in a child occurring in the prodromal Stage of Chickenpox. Arch. Pediat. 46, 571, 1929.
- KONRAD (M) Die akute hämolytische Anämie vom Typ Lederer-Brill. Annales Paediat. 162, 140-161, 1944.
- LAMY (M), JAMMET (M.L.), AUSSANNAIRE (M) et BOURNIQUE (M). Trois cas d'anémie hémolytique acquise observés dans le premier âge. Arch. Franç. de Pédiatrie. 7, 171-175, 1950.
- LAZARUS (S.D.) Acute Hemolytic Anemia in Childhood. Am. J. Dis. Child. 40, 1.063, 1930.
- LEVY (W) et MILLER (M.J.) Acute hemolytic Anemia-Lederer type Am. J. Dis. Child. 58, 349, 1939.
- LUBINSKI (H.H.) et GOLDBLOOM (A) Acute hemolytic Anemia associated with a thermal amplitude of 0 to 37 C. Am. J. Dis. Child. 72, 325, 1946.
- MAC-DANIEL (G.H.) Etude clinique et sérologique d'un cas d'anémie hémolytique chronique avec acido-hémolysine chez un nourrisson. Thèse N° 587. PARIS 1953.
- MANNE (AS) et KUSKIN (L) : Acute Hemolytic Anemia in Childhood. J. Ped. 4, 789, 1934.
- MEIER (K) Die akute hämolytische Anämie vom Typ Lederer-Brill. Ann. Paed. 162, 140, 1944.

- MEYER (J.F.) Idiopathic acquired hemolytic Anemia in an infant.
Successful Treatment with Corticotropin.
Am. Journ. of Diseases of Children. 82, 721-725, 1951.
- MILLICHAP (J.G.) Acute idiopathic. Haemolytic Anemia.
Arch. of dis. in Child. 27, 222-229, 1952.
- PARSONS (L.G.) The hemolytic Anemias of Childhood. Lancet, 2, 1395, 1938.
- PARSONS (L.G.) et HAWKSLEY (J.C.) Anaemias of later infancy and Childhood
Arch. of dis in Childhood. 8, 184-210, 1933.
- PATTERSON (W.H.) et SMITH (G.S.). Acute Hemolytic Anemia of Lederer in a
Child. Lancet 2, 1096, 1936.
- RAMEIX (F) A propos d'un cas d'anémie hémolytique acquise idiopathique avec
auto-anticorps, chez une enfant de 14 ans.
Thèse N° 568. PARIS 1954.
- ROSE (B.S.) et NABARRO (S.N.) Four cases of acute acquired haemolytic anaemia in Childhood treated with ACTH.
Arch. of diseases in Childhood. 138, 87-90, 1953.
- SCHIFRIN (N). Acute idiopathic hemolytic Anemia with Hemoglobinuria
The Journ. of Pediatrics. 34, 103-106, 1949.
- SCHOO (A). The possibility of infection in acute hemolytic Anemia (Lederer)
proved by two cases in succession.
Ann. Paediat. 163, 51, 1944.
- SMITH (C.H.) Diagnosis of anemias in Infancy and Childhood.
J.A.M.A. 134, 992-997, 1947.
- STRANSKY (E) Uber hämolytische Anämien.
Annales Paediatrici 167, 84-112, 1946.
- TIXIER (L) Le syndrome hémolytique suraigu de l'enfant. Anémie,
ictère-hémoglobinurie Revue Med. franç. 25, 11-13, 1944.
- TIXIER (L) Nouveau cas de syndrome hémolytique chez un garçon de 8 ans.
Transfusion, guérison.
Arch. Franç. Ped. 2, 142-144, 1944-45.
- TIXIER (L), VERNES (J.P.), Syndrome hémolytique massif avec ictère, anémie,
hémoglobinurie chez un enfant de 6 ans sans cause apparente.
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1, 64, 1942-43.
- UNGER (J), WIENER (AS) et DOLAN (P) : Anémie auto-hémolytique chez un nouveau-né. Rev. d'Hématol. 7, 495-505, 1952.
- VERGER, MOULINIER, Mlle MARTIN et DANAN. Anémie hémolytique acquise d'évolution chronique chez l'enfant.
Presse Méd. 62, 1091-1093, 1954.

WEIL (P.E.), SCHREIBER (G) et CAIN (G). Un cas d'anémies grave hémolytique aiguë chez un enfant de deux ans.
Le sang 8, 344, 1934.

ZUELZER (W.W.) Pathogenesis of anemia in Infancy and Childhood
J.A.M.A. 134, 998, 1947.

o
o o

II - EPREUVES DE LABORATOIRE - CYTOLOGIE - IMMUNOLOGIE - TRAVAUX EXPERIMENTAUX

ASHBY. A direct method for the determination of the survival of transfused erythrocytes in Man.
J. Exp. Med. 34, 131, 1921.

AUBERTIN (Ch) et LACOSTE. La néphrite hémoglobinurique expérimentale
C.R. Sté de Biologie. 132 N° 23, 15 Mars 1939.

BESSIS (M). Etudes sur l'ictère hémolytique expérimental par injection et ingestion d'antisérum.
Rev. Hémat. 2, 114, 1947.

BONNIN (J.A.), SCHWARTZ (L). The combined study of agglutination, hemolysis and erythrophagocytosis with special reference to acquired hemolytic anemia.
Blood 9, 773-788, 1954.

CAROLI (J), ETEVE (J), PARAF (A) et ROBINEAU (A) ; l'épreuve du temps d'hémolyse à l'étuve à 37°. Le sang, 20, 363-372, 1949.

COLIN (J) et POLONOVSKI (C). Les Explorations biologiques en pédiatrie. I vol. Expansion Scientif. Franç. Edit. Paris 1955.

COOMBS (RRA) MOURANT (A.E.) et RACE (RR) Detection of weak and "incomplete" Rh. agglutinins : A new test. Lancet. 249, 15, 1945.

CREMER (J). Splenopathic marrow inhibitor in haemolytic anemia.
Acta Haematol? 3, 115, 1950.

DACIE J.V. Hemolysins in acquired hemolytic anemia. effect of Ph on the activity in vitro of a serum hemolysin.
Blood 4, 928, 1949.

DACIE (J.V.) The presence of cold haemolysins in sera containing cold haemagglutinins. J. Path. Bact. 62, 241, 1950.

DACIE (J.V.) The haemolytic activity of cold antibodies.
Le sang. 21. 193, 1950.

DACIE J.V. Occurrence in normal human sera of "incomplete" forms of cold auto-antibodies. Nature, 166, 36, 1950.

- DACIE (J.V.) Acquired hemolytic anemia with special reference to the anti-globulin (Coomb's) reaction.
Blood. 8, 813-923. 1953.
- DACIE (J.V.) et CUTBUSH (M). Specificity of auto-antibodies in acquired haemolytic anaemia.
Journal of Clinical pathology 7, 18-21, 1954.
- DACIE (J.V.) et GRUCHY (G.) Auto-antibodies in acquired haemolytic anaemia.
Am. J. Clin. path. 4, 253-271, 1951.
- DACIE (J.V.) et MOLLISON (P.L.) Survival of normal erythrocytes after transfusion to patients with hemolytic anemia.
Lancet 1, 550, 1943.
- DAMESHEK (W) et SCHWARTZ (S.O.) Experimental production of various types of Hemolytic syndromes by Hemolytic sera with especial reference to Spherocytosis, in creased fragility Test and Reticulocytosis.
J. Clin. Investigation. 17, 501, 1938.
- DAMESHEK (W) et SCHWARTZ (S.O.) The presence of hemolysins in acute hemolytic anemia.
NEW England Jour. Med. 218, 75-80, 1938.
- DAMESHEK (W), SCHWARTZ (S.O.) et GROOS (S.) : Hemolysins as the course of clinical and experimental hemolytic anemia, with particular reference to the nature of spherocytosis and increased fragility.
Am. J. Med. Sc. 196, 769-792, 1938.
- DAUSSET (J) Les hémolysines dans les anémies hémolytiques et les hémoglobinuries. Sem. Hop. Paris. 28, 814-823, 1952.
- DAUSSET J. Classification et tests biologiques dans les anémies hémolytiques. Presse Médicale 61, 4-6, 1953.
- DAUSSET et VIDAL Détection des anticorps incomplets par la technique des hématies trypsinisées et utilisés en milieu plasmatique. C.R. Soc. Biol. 144, 679-681, 1950.
- DAUSSET (J) et VIDAL (G) Etude sérologique de douze cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps.
Rev. d'Hématol. 6, 369-384, 1951.
- DENYS (P.) et Van den BROUCKE (G) Anémie hémolytique acquise et réaction de Coombs. Arch. Franç. de pédiatrie, 4, 205, 1947.
- DIAMOND (L.K.) et DENTON (R.L.) Rh. agglutination in various media with particular reference to the value of albumin.
J. Lab. Clin. Med. 30, 812-830, 1945.
- DOUGHERTY (T.F.), WHITE (A) et CHASE (J.H.) Relation ship of the adrenal cortical secretion on lymphoid tissue and on antibody titer.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 58, 135-140, 1945.

- EBOGH (F.G.), EMERSON (C.R.) et ROSS (F.F.) Mesure de la survie des hématies par l'isotope de chrome.
J. Clin. Invest. 32, 1260-1276, 1953.
- EYQUEM (A) : Les agglutinines froides. Leur signification clinique. Leur importance biologique dans les pneumonies atypiques primitives à virus.
Sem. Hôp. Paris. 26, 2523-2531, 1950.
- EYQUEM (A). Les agglutinines froides. Gaz. Med. de France, 8, 557, 1954.
- GARDNER (F.H.) et HARRIS (J.W.) The demonstration of Hemolysins in acquired hemolytic Anemia. J. Clin. Invest. 29, 814-815, 1950.
- GASSER (C) Erythroblas-topénie aiguë dans les anémies hémolytiques.
Sang. 21, 237-245, 1950.
- HAM (T.H.) et DINGLE (J.H.) Studies on destruction of R.B.C. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement. J. Clin. Invest. 18, 657-672, 1939.
- HEGGLIN (R) et MAIER (C) "Heat resistance of erythrocytes. Specific test for recognition of Marchafava's anemia."
Am. J. Med. Sc. 207, 624-626, 1944.
- LANDOLT (R.F.) : Akute hämolytische Anämie (Lederer-Brill) mit erythrozyten phagocytose in peripheren Blut.
Helvet. Paediat. acta 1, 335-340, 1946.
- LANGE (K), GOLD (MMA), WEINER (D) et SIMON (V). Auto antibodies in human glomerulonephritis.
J. Clin. Invest. 28, 50-55, 1949.
- MAIER (C) Die klinische Bedeutung der osmotischen und mechanischen Inkubations resistenz. Le Sang 21, 251, 1950.
- MALLARME (J) Les dystrophies érythrocytaires des anémies hémolytiques constitutionnelles et leur spécificité.
Le sang 21, 89, 1950.
- MOLLISON (P.L.) The survival of transfused erythrocytes with special reference to cases of acquired hemolytic anemia.
Clin. Sc. 6, 137-172, 1947.
- MORTON (J.A.) PICKLES (M.M.) Use of trypsin in the detection of incomplete anti RH antibodies.
Nature, 159, 779-780, 1947.
- NEBER (J), DAMESHEK (W) The improved demonstration of circulating antibodies in hemolytic anemia by the use of a bovine albumin.
Blood 2, 371, 1947.
- NEUMARK (E) Post mortem appearances in hemolytic anemia.
Le sang. 21, 161, 1950.

- PIOVELLA (C.) et FORMAGGIO (T.G.) Research on the experimental hemolytic anemia due to immune antiserum. Third Int. Congr. of Hematol. Cambridge, 236-238, 1950.
- ROYER (P), LESTRADET (H) et SEYNAEVE (A). Le taux du complément du sérum dans les néphropathies de l'enfant.
La sem. des Hôp. de Paris. 32, 259-269, 1956.
- SAWITSKY (A) PAPPS (J.P.) et WIENER (L.M.). Mise en évidence d'anticorps dans l'anémie hémolytique compliquant la mononucléose infectieuse.
Am. J. of. Med. 8, 260-262, 1950.
- SCHUBOTHE (H) Serologische Beson derheiten unspezifischer Säurekältehämolysine
Klin. Wschr. 31, 814-815, 1953.
- SINGER (K), MOTULSKI (G), the developping Coomb - test in spherocytic hemolytic anemia.
J. Lab. an Clin. Med. 34, 768-783, 1949.
- STARR, WRIGHT (C), DODD (M.C.) et BOURONCLE (BA) : Studies of hemagglutinins in congenital and acquired hemolytic icterus.
J. Lab. Clin. Med. 34, 1768, 1949.
- VAN LOGHEM (J.J.), HART (M.V.) Varieties of specific auto-antibodies in acquired haemolytic anaemia.
Vox sanguinis 4, 2-12, 1954.
- VAN LOGHEM (J.J.), KRESNER (M), COOMBS (RRA), FULTON ROBERTS (G),
Observations on a prozone phenomenon encountered in using the anti-globulin sensitisation test.
The Lancet, 2, 729-732, 1950.
- VAN LOGHEM (J.J.), MENDES DE LEON (DE) et HART (M.V.D.). Recherches sérologiques dans les anémies hémolytiques acquises XXXe Congrès Français de Medecine - Alger 1955. 2, 79 - 108, Masson Edit. Paris 1955.
- VAN LOGHEM (J.J.), STALLMAN (H.F.) et HART (M.V.D.), anémie hémolytique et anticorps froids incomplets.
Rev. D'Hematol. 6, 286-299, 1951.
- WAGLEY (PF), SHEN (S), GARDNER (F.H.) et CASTLE (WB). Studies on the destruction of Red Blood Cells.
J. Lab. & Clin. Med. 33, 1197, 1948.
- WATSON (C.J.) Studies of urobilinogen Am. J. Clin. Path. 4, 458, 1936.
- WIDAL (F), ABRAMI (P) et BRULE (M). Auto-agglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis.
C.R. Soc. Biol. 64, 655, 1908.
- WIDAL (F), ABRAMI (P), ET BRULE (M). Différenciation de divers types d'ictères hémolytiques par le processus des hématies déplasmatisées.
Presse Med. 15, 641, 1907.

- WRIGHT (CS), BOURONCLE (BA), RUBIS (S.R.), DOAN (C.A.). Studies on the survival of transfused erythrocytes in hereditary spherocytosis and acquired hemolytic anemia.
J. Lab. Clin. Med. 36, 1006, 1950.
- WRIGHT (C.S.), DODD (M.C.), BOURONCLE (BA), DOAN (CA) et ZOLLINGER (P^{re}). Studies of haemagglutinins in hereditary spherocytosis and in acquired hemolytic anemia. Their relationship to hypersplenic mechanism.
J. Lab. and Clin. Med. 37, 165-181, 1951.
- WRIGHT (C.S.), DODD (M.C.) et DOAN (C.A.). The use of Trypsin treated R.B.C. for demonstrating circulating antibody in the A.H.A.
The Health Center Journ. 2, 86, 1949.

o
o o

III - ETIOLOGIE - PHYSIOPATHOLOGIE =====

- APELMAN (D.H.) et GORDON (GB). Acute hemolytic anemia complicating infectious mononucleosis : report of two cases in Annals of internal Medicine.
Baltimore 41, 371-376, 1954.
- BANTI (G) Splénomégalie hémolytique anhémostatique. Le rôle de la rate dans l'hémolyse. La Semaine Med. 33, 313, 1913.
- BATTAGLIA (B) : Hemolytic anemia complicating primary atypical pneumonia with cold iso-hemagglutinins.
Ann. Int. Med. 27, 469-471, 1947.
- BERNARD (J) et MATHE (G). Rate, anticorps et syndromes immuno-hématologiques. XXXe Congrès Français de Médecine.
Alger 1955, 2, 41-77, Masson Edit. Paris 1955.
- BORBOLLA (L) et BARQUET, CHEDIAK (A). Anémie hémolytique d'origine virale. Présentation d'un cas au cours de la convalescence d'une varicelle avec test de Coombs positif.
Revista Cubana de Pediatria. 25, 557-564, 1953.
- DACIE (J.V.) Haemolytic anemia with particular reference to cause and mechanism. Post. graduate Medical Journal, 1, 11, 1948.
- DACIE (J.V.) Sur le rôle des auto-anticorps dans la maladie hémolytique humaine. Rev. d'Hemat. 6, 267-286, 1951.
- DAMESHEK (W.) Syndr. hémolytiques - certains principes de physiologie. Une classification. Le sang. 17, 267-281, 1946.
- DAMESHEK (W). Auto-Immunization. Editorial-Blood. 4, 873-874, 1949.
- DAUSSET (J), CAROLI (J) et PARAF (A). L'anémie hémolytique hypersplénique. Sem. des Hôp. de Paris 28, 810-813, 1952.
- DOAN (C.H.) Hypersplenism. Bull of the N.Y. acad. of Med. 625, 1949.

- DOAN (CH), WRIGHT (C.S.), WHEELER, WARREN (E), BOURONCLE (B), HOUGHTON (BO) et DODD (M.C.). Some cyto-immunologic aspects of the hypersplenic syndromes.
Trans. of the Assoc. of Am. Phys. 63, 172, 1950.
- DUBOIS (E.L.) Acquired Hemolytic Anemia as the presenting Syndrome of Lupus Erythematosus Disseminatus.
Am. J. Med. 12, 197-204, 1952.
- EVANS (R.S.) et DOAN (Ch.). Etat actuel du diagnostic des syndromes d'hypersplénisme. Rev. d'Hématol. 7, 332, 1952.
- EVANS (R.S.), TAKAHASMI (K), DUANE (A.B.), PAYNE (R) et LIU (C.K.), Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia : evidence for a commune etiology.
Arch. Int. Med. 87, 48-65, 1951.
- EYQUEM (A) et DAUSSET (J) : recherches des propriétés inhibitrices de l'agglutination par le virus de la maladie de Newcastle dans le sérum de malades atteints d'anémie hémolytique acquise.
Ann. Inst. Pasteur 83, 407-408, 1952.
- GASSER (C) Beziehungen zwischen erworbener hämolytischer Anämie und aplastischer Anämie.
in Moderne Probleme der Pädiatrie p. 630-635.
S. Karger Edit. Basel 1954.
- GASSER (C) Pure red cell anemia due to auto-antibodies. Immune type of aplastic anemia (erythroblastopenia).
Le Sang. 26, 6-13, 1955.
- GELIN (G) L'hypersplénisme. Le Sang, 23, 341, 1952.
- LE BOURDELLES (S) Virus et anémies hémolytiques. Thèse n° 850., PARIS 1953.
- MOOLTEN (SE) et CLARK (E) The red blood cell as a vehicle of virus transport. Role of Blood. Borne Viruses in auto-hémagglutination and in hemolytic anemia. Trans. N.Y. Acad. Sc. 14, 232; 1952.
- MOOLTEN (SE), CLARK (E), GLASSER (BF), KATZ (E) et MILLER (BS) : Blood stream invasion by Newcastle disease virus associated with hemolytic anemia and encephalopathy.
Report of three cases.
Am. J. Med. 14, 294-306, 1953
- MORIN-HEBERT (Y). Contribution à l'étude des anémies hémolytiques avec hypersplénisme. Thèse n° 590 - PARIS 1954.
- QUATTRIN (N) : Maladies hémolytiques et troubles des plaquettes.
Le Sang 22, 71-74, 1951.
- STATS (D), WASSERMAN (LR) A critic on our knowledge of the etiology of hemolytic anemia.
trans. of the N.Y. Acad. of Sciences.
Ser. II, 4, 238-241, 1952
- TZANCK (A) et DAUSSET (J) Immuno-hématologie et clinique. Les maladies d'auto-agression.
Sem. Hôp. Paris. 28, 793-800, 1952.
- WIENER (AS) Autoantibody formation and disease.
Brit. Med. J. 4671, 163-164, 1950.

ZOUDENDYK (A) et GEAR (S) Auto-antibodies in the pathogenesis of disease. A preliminary study of auto-sensitization of red cells in various diseases.
South Africa Med. J. 25, 665-668, 1951.

°
° °

IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : (Leucoses, accidents d'iso-immunisation, accidents d'iso-immunisation, anémies hémolytiques toxiques, favisme, maladie de Minkowski-Chauffard).

ANTOPOL (S), APPELBAUM (I) et GOLDMAN (L) : Two cases of acute hemolytic. Anemia with auto-agglutination following sulfanilamide therapy. J.A.M.A. 113, 488-489, 1939.

BERNARD (J) L'hémolyse aiguë familiale. Le sang 21, 206, 1950.

BERNARD (J) Etude clinique et nosologique de l'hémolyse aiguë familiale.
Sem. Hôp. Paris. 67, 3565-3569, 1950.

BERNARD (J) MATHE (G), DELORME (J.C.) BARNOUD (O). Les leucoses des très jeunes enfants.
Arch. Franç. de Pédiatrie. 12, 470-502, 1955.

BESSIS (M) La maladie hémolytique du Nouveau-né.
Un vol. Masson Edit. Paris 1947.

BRULE (M) et PESTEL (M) Intoxication par les fèves et hémoglobinurie
Presse Méd. 18, 241-242, 1943.

CASTAGNIER (J), MALMEJAC (R), SIBOUN (Y), IBORRA (M) et PARIENTE (P) :
Six cas d'anémie hémolytique aiguë après ingestion d'une préparation de PAS en solution.
Arch. Franç. de Péd. II, 380-387, 1954.

DEBRE (R), LAMY (M), AUSSANNAIRE (M), MOZZICONACCI (P) et BUHOT (S)
Anémies hémolytiques aiguës déterminées chez le petit enfant par l'administration de phényl-semi carbazide à doses élevées.
Sem. Hôp. Paris 26, 1905-1910, 1950.

DEBRE (R), LAMY (M), SEE (G), SCHRAMECK (S). La maladie hémolytique familiale. Etude de 25 cas personnels.
Annales de Médecine. 40, 251-285, 1936.

DOAN -Ch) et EVANS (T.S.) Etat actuel du diagnostic des syndrômes hémolytiques
Revue d'hématologie. 7, 332 - 346, 1952.

FRADA (G) : sur la pathogénie de l'hémolyse du favisme.
Le Sang, 81, 226-229, 1950.

GANSSEN (M), LIPPERLEN (E) et SCHUZ (E), Die Hämolytische Konstitution
Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 146, 1, 1925.

GEAR (J). Auto antigens and auto antibodies in the pathogenesis of disease with special reference to blackwater fever.
Trans. of the Roy. Soc. of Trop. Med. and Hyg.
39, 301-314, 1945.

- GELIN (G) : Anémie aiguë de Lederer-Brill et favisme
Le Sang. 23, 622-626, 1952.
- GILLOT (F), CABANNES (R) et MANFREDI (G). Sur une nouvelle observation d'anémie favique à Alger.
Arch. Franç. de Pédiatrie. 12, 1.020, 1955.
- HARRISON (T.A.) Haemolytic anaemia associated with the use of cryogenine
Lancet, 261, 127, 1951.
- HARVEY (AM) et JANEWAY (C.A.) The development of acute hemolytic anemia during the administration of sulfanilamide.
J.A.M.A. 109, 12-16, 1937.
- JAKSCH (R. Von) Uber Leukämie und Leukozytose im Kindersalter.
Wien. Klin. Wschr. 2, 435 1889.
- KOLETSKY (S). Fatal hemolytic anemia following the administration of sulfanilamide. J.A.M.A. 113, 291-294, 1939.
- KAPLAN (M), BESSIS (M), BAMATTER (F), DELTHIL (P) et CAINE (J.C.)
Anémie hémolytique érythroblastique très tardive chez un nourrisson de 7 semaines alimenté au lait de vache.
Arch. Franç. de Péd. 5, 599, 1948.
- LELONG (M) et JOSEPH (R). L'anémie du Nouveau-Né.
Arch. Franç. de Pédiatrie. 1, 91, 1942.
- LELONG (M), JOSEPH (R) et GARNIER (M). L'anémie du nouveau-né. Les formes atténuées et la crise érythroblastique de la naissance. Arch. Franç. de Péd. N° 3, 101-107, 1945.
- LELONG (M), JOSEPH (R), BAUDRY (C), MANTOUX (G). Anémie aiguë hémolytique avec ictère et hémoglobinurie chez un nourrisson.
Arch. Franç. de Péd. 2, 165-166, 1944-45.
- LUST (M) Severe acute hemolytic anemia following ingestion of special PAS acid solution.
Scalpel - Bruxelles. 106, 287-308, 1953.
- MALLARME (J), LAVERGNE (G.H.). Ictères hémolytiques acquis avec stigmates hématologiques de l'ictère congénital.
Le sang 21, 628-630, 1950.
- MARIE (J), FABIANI (P) SERINGE (P) SALET (J), Anémie hémolytique aiguë du nourrisson déterminée par l'administration du phényl-Sé-micarbazide.
Arch. Franç. Pédiat. 7, 621-624, 1950.
- MARIE (J) SEE (G), BESSIS (M), CHICHE (P), GUENIOT (M), Anémie grave tardive du nouveau-né avec érythroblastose.
Etude du facteur Rhésus.
Arch. Franç. de Pédiatrie. 3, 169, 1946.
- MINKOWSKI (O), Uber eine hereditare, unter dem Bilde eines chronischen Icterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affection.
Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 18, 316, 1900.
- QUICK (E.D.) et LORD (F.D.) Acute Haemolytic Anemia following Sulfathiazole Administration. J.A.M.A. 117, 1704, 1941.
- SARROUY (Ch), RAFFI (A), CABANNES (R), THIEBAULT (R). Un nouveau cas de favisme. Arch. Franç. de Pédiatrie.
12, 1017-1019, 1955.

- SCHRAMMECK (S). La Maladie Hémolytique.
Thèse Paris 1936. N° 409.
A. Legrand Edit.
- SCHAWARZ - TIENE (E). Clinical and serological observation of Favism.
- Acta Haematol. 3, 112, 1950.
- Le sang 21, 221-226, 1950.
- SEMELAIN, HUREZ, LEVESQUE et FIESSINGER, Anémie hémolytique aiguë
chez deux enfants traités par le PAS ascorbique solu-
ble. Sem. Hôp. Paris. 26, 3.021, 1950.
- TESTARD (E.P.) : Les anémies hémolytiques préleucosiques.
Thèse Paris 1953 - N° 971.
- TRAISSAC, VERGER, RINGENBACH, DUBUC, Anémie hémolytique aiguë avec
hémoglobininurie du jeune enfant. Origine favique pro-
bable. Arch. Franç. de Pédiatrie. 7, 329, 1950.
- VERAS (S) Sur quelques cas de favisme. Arch. Franç. de Pédiatrie.
8, 877-879, 1951.
- ZUELZER (W.W.) et APT (L) Acute hemolytic anemia due to naphthalene
poisoning A clinical and experimental study J.A.M.A.
141, 185-190, 1949.



V - ETUDES GENERALES - CLINIQUE - PRONOSTIC - THERAPEUTIQUE

- BOORMAN (K.E.) DODD (B.E.) et LOUTIT (J.F.) Haemolytic icterus conge-
nital and acquired. The Lancet, 250, 812, 1946.
- BOQUIEN (Y). Trois cas dont deux familiaux d'anémie hémolytique aiguë
(maladie de Lederer-Brill)
Sang. 13, 320-227, 1939.
- BRILL (I.C.) Acute febrile anemia. New Disease ?
Arch. Int. Med. 37, 244, 1926.
- BRULE (M) Les ictères Hémolytiques acquis. Thèse Paris 1.909.
- BRULE (M), HILLEMANT (D) et GAUBE (K), Deux cas d'hémoglobininurie pa-
roxystique. Les difficultés du diagnostic clinique et
hématologique.
Bull. et mém. Soc. Med. des Hôpitaux.
53, 362-365, 1937.
- BUIJLER (J) Contribution à l'étude des syndromes néphro-hémolytiques.
Thèse N° 148 Paris 1952.
- CHAUFFARD (M.A.) et TROISIÈRE (J) Anémie grave avec hémolysine dans le
sérum - ictère hémolysinique.
Sem. Méd. Paris 28, 345, 1908.
- CHAUFFARD (M.A.), TROISIÈRE (J) et GIRARD (L) : Ictère polycholique
aigu à la fois par hémolysininémie et par fragilité globu-
laire au cours d'une anémie splénomégaly.
Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris. 33, 726-738, 1912.

- CHAUFFARD (MA) et VINCENT (C) Hemoglobinurie hemolysinique avec ictère polycholique aigu.
Sem. méd. Paris 29, 601-604, 1909.
- DACIE (J.V.) The haemolytic anaemias congenital and acquired.
1 vol. J. & A. Churchill Edit. London 1954.
- DAMESHEK W. Acquired hemolytic anemia. Acta Hematologica.
3, 108-110. 1950.
- DAMESHEK (W) Anémie hémolytique acquise Physio-pathologie.
Considérations sur l'auto-immunisation et le traitement. Rev.
d'hémat. 6, 255-267, 1951.
- DAMESHEK (W) Haematological Applications of ACTH and Cortisone.
Brit. Med. Journ. 2, 612, 1952.
- DAMESHEK (W), ROSENTHAL (M.C.) et SCHWARTZ (L.I.) : Treatment of acquired hemolytic anemia with ACTH.
New England J. Med. 244, 117-127, 1951.
- DAMESHEK (W) et ROSENTHAL (M.C.). The treatment of acquired hemolytic anemia. With a note on the relationship of periarteritis nodosa to hemolytic anemia.
Med. Clin. of N. America. 35, 1423-1440, 1951.
- DAMESHEK (W) et SCHWARTZ (S.O.) Acute hemolytic anemia (acquired hemolytic icterus, acute type).
Medicine 19, 231-327, 1940.
- DAUSSET (J). Les anémies hémolytiques acquises.
Presse Med. 58, 1168-69, 1950.
- DAUSSET (J) et MALINVAUD (G). Les anémies hémolytiques acquises avec auto-anticorps. Evolution, pronostic et traitement d'après l'étude de 54 cas.
Sem. des Hôpitaux de Paris. 54, 3130-7, 1954.
- DAVIDSON (L. SP.), DUTHIE (J.J.R.) GIRWOOD (R.H.) et SINCLAIR (RJG) Clinical trials of ACTH in Haemolytic Anemia.
Brit. Med. J. I, 657, 1951.
- DENYS (P) et VANDENBERGHE (J). Note sur l'anémie hémolytique acquise et la transfusion sanguine.
Acta clinica Belgica. 4, 200-202, 1949.
- DREYFUS (B), DAUSSET (J), VIDAL (G). Etude clinique et hématologique de douze cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps. Rev. d'hémat. 6, 349-369, 1951.
- ETESS (D), BASSEN (F) et LITWINS (I). Acquired hemolytic anemia treated with ACTH prior to splenectomy.
Acta Haemat. 6, 105-110, 1951.
- FIESSINGER (N), DECOUR (P) et LAUR (C.M.). Les anémies hémolytiques aiguës. Le Sang. 5, 257, 1951.
- GARDNER (F.H.), Mc. ELFRESH (A.E.), HARRIS (J.W.) et DIAMOND (L.K.),
The effect of ACTH in idiopathic acquired hemolytic anemia as related to the hemolytic mechanisms.
J. Lab. and Clin. Med. 37, 444-457, 1951.

- GERNEZ - RIEUX (Ch), GOUDEMAND (M) et SAMAILLE (J). Les hémoglobinuries avec auto-anticorps.
XXXe Congrès Français de Médecine - Alger 1955 - 2, 199-224, Masson Edit. Paris 1955.
- GONET (J.E.) Les anémies hémolytiques. Conceptions actuelles.
Thèse N° 280, Paris 1953.
- HANSEN (K.B.) et ANDERSON (J) Blood changes in hemolytic anemia ACTH Therapy. Blood. 12, 1210-1215, 1952.
- HAYEM (G) : Sur une variété particulière d'ictère chronique, l'ictère infectieux chronique splénomégalique.
Presse Méd. 6, 121-125, 1898.
- HEILMEYER (L) Die hämolytischen Anämien. Le sang. 21, 105, 1950.
- HEILMEYER (L) et SCHUBOTHE (H), Anémies hémolytiques par l'agglutinine au froid. Le Sang, 19, 473-481, 1948.
- HEMMELER (G). Les anémies toxiques et hémolytiques.
Ann. Paed. 169, 193-227, 1947.
- LEDERER (M). A form of acute hemolytic anemia probably of infectious origin. Am. Journ. Med. Science.
170, 500-510, 1925.
- LEDERER (M) Three additional cases of acute hemolytic (infectious) anemia. Amer. J. Med. Sc. 179, 228-236, 1930.
- LEDERER (J) : Les anémies hémolytiques. Rev. du Praticien.
3, 977-981, 1953.
- LEJEUNE (E). Les syndromes hémolytiques acquis.
Thèse. Camille Annequin Edit. Lyon 1954.
- LEMOINE (A). Contribution à l'étude de l'anémie de Lederer-Brill.
Thèse N° 216. Paris 1952.
- LOUTIT (J.F.) et MOLLISON (PL). Haemolytic icterus (acholuric jaundice) congenital and acquired.
J. Path. and Bact. 58, 711-728, 1946.
- MAIER (C) : Hämolyse und Hämolytische Krankheiten.
1 vol. Hans. Huber. Bern. 1950.
- MARCHAL (G), DUHAMEL (G), EYQUEM (A) et LAVERGNE (G) : Anémie hémolytique acquise, guérie par l'ACTH et la cortisone en association avec des perfusions globulaires concentrées.
Sem. Hôp. Paris 15, 909-913, 1954.
- MENDES DE LEON (D.E.). Haemolytische Anaemieën (en Hollands) Thèse - Van Garcum & Comp. Assen. 1954.
- MERLI (A) Anemia emolitica acuta di Lederer. Haematologica :
35, 193-226, 1951.
- MEYERS (M.C.), MILLERS (S), LINMAN (J.W.) et BETHELL (F.H.). Use of ACTH and cortisone in idiopathic thrombocytopenic purpura and idiopathic acquired hemolytic anemia. Ann. of Int. Med. 37, 352-362, 1952.
- MICHELI (F), Effetti immediati della splenectomia in un caso di ittero splenomegalico acquisito tipo.
Hayem - Widal. Clin. Med. Ital. p. 44, 1911.

